FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 8

LES PROCÉDÉS DE VACCINATION CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE ÉPIDÉMIQUE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 25 Février 1943

PAR

Jules-Joseph BLOCH

Né le 29 Février 1916, à Limoges
Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse — MM. les Professeurs :

VIOLLE, *Président*
MONGES
HECKENROTH } *Assesseurs*
RECORDIER

MARSEILLE
Imprimerie de la Société du « Petit Marseillais »
19e, Cours du Vieux-Port, 19e

1943

LES PROCÉDÉS
DE VACCINATION CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE ÉPIDÉMIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547003_0027

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 8

LES PROCÉDÉS DE VACCINATION CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE ÉPIDÉMIQUE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 25 Février 1943

PAR

Jules-Joseph BLOCH

Né le 29 Février 1916, à Limoges
Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. les Professeurs :

VIOLLE, *Président*
MONGES
HECKENROTH } *Assesseurs*
RECORDIER

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19°, Cours du Vieux-Port, 19°

1943

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL — *Assesseur :* F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, AUBARET, COTTE

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mme PEROL

Professeurs

Anatomie	MM.	CORSY
Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale		CORNIL
Bactériologie		ROUSLACROIX
Chimie Analytique et Hydrologie		RIMATTEI
Chimie Médicale		ROCHE
Clinique Chirurgicale		FIOLLE
Clinique Chirurgicale		BOURDE
Clinique Exotique		HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses		ROGER
Clinique Médicale		AUDIBERT
Clinique Médicale		MATTEI
Clinique Médicale		MONGES
Clinique Médicale Infantile		GIRAUD
Clinique Obstétricale		VAYSSIERE
Clinique Ophtalmologique		JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		BREMOND
Clinique Urologique		CHAUVIN
Histoire Naturelle		N.
Histologie		ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale		VIOLLE
Médecine Légale		MOSINGER
Parasitologie		JOYEUX
Pathologie Chirurgicale		MOIROUD
Pharmacodynamie et Matière Médicale		F. MERCIER
Pharmacie		VIGNOLI
Physiologie		
Physique		CHEVALLIER
Thérapeutique		POINSO
Professeur sans Chaire		POURSINES
» » »		DUBOULOZ
» » »		SAUTET

Chargés de Cours

Clinique Dermatologique	M.	VIGNE
Hydrologie clinique et thérapeutique		PIERI

Agrégés en exercice

MM. BERTHIER, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, ARNOUX, CHOSSON, DELPHAUT
R. IMBERT, PAILLAS, AUDIER, DOR, RECORDIER, SALMON

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	M.	DERRIEN
Physiologie		DONNET

Chargés des Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM.	SALMON
Chimie minérale		ARNOUX
Clinique de la tuberculose		BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses		PERIOT
Clinique chirurgicale infantile		R. IMBERT
Clinique stomatologique		ACHARD
Clinique gynécologique		FIGARELLA
Médecine opératoire		DOR
Microbiologie (Pharmacie)		BOYER
Neuro-Chirurgie		ARNAUD
Obstétrique		CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens		DELPHAUT
Psychiatrie		ALLIEZ
Toxicologie		GUILLOT

A MA FEMME

En toute affection.

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur D. OLMER

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui symbolise pour nous la Science Médicale Française et les plus hautes vertus humaines, en témoignage de notre profonde admiration.

« Car là où est l'amour des hommes est aussi l'amour de l'art... »

Hippocrate.

A Monsieur le Professeur J. MONGES

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Qui fut pour nous un Maître bienveillant, qu'il reçoive ici l'hommage respectueux de notre gratitude pour l'enseignement et les conseils qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Professeur VIOLLE

Professeur d'Hygiène Générale et Coloniale

Qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse.

A MON JURY DE THESE

A Monsieur le Docteur GASTON

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a accueilli dans son service avec tant de bienveillance et qui nous permet d'y parfaire notre formation médicale.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé RECORDIER

Dont l'enseignement clinique nous fut si précieux.

A notre ami le Docteur Marcel RAYNAUD

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse et nous a communiqué les éléments nécessaires à son élaboration. Il nous a aidé de son érudition et de ses conseils.

Nous sommes heureux de lui marquer ici notre reconnaissance et notre amitié.

A Monsieur le Docteur P. GRANJON

Qui nous honore de son amitié et que nous tenons à remercier pour les preuves qu'il nous en a donné.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur D. OLMER

Monsieur le Docteur de VERNEJOUL

Monsieur le Professeur FIOLLE

Monsieur le Docteur VIGNE

Monsieur le Professeur AUDIBERT

Monsieur le Professeur MONGES

Monsieur le Professeur Agrégé J. PIERI

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Professeur Agrégé J. PIERI

Monsieur le Professeur HECKENROTH

Monsieur le Professeur MONGES

Dans les services desquels j'ai eu l'honneur de faire fonction d'interne.

A CEUX QUI M'ONT PREPARE AUX CONCOURS

Monsieur le Docteur GASCARD

Avec notre vive sympathie.

Monsieur le Docteur RAYNAUD

Monsieur le Docteur ESCARRAS

Au Médecin-Capitaine GACHOT

Au Médecin-Capitaine METZGER

Dont la bienveillance durant ma captivité en a adouci les rigueurs.

INTRODUCTION

Marseille, ouverte à toutes les épidémies par son port, peut être le lieu de rencontre de trois rickettsioses humaines.

A bord des navires et à terre, on décèle, de temps à autre, des cas de typhus exanthématique épidémique.

D'autre part, le typhus murin, dont la tendance à l'extension est moins grande et que seules des réactions biologiques permettent de séparer du précédent, peut exister à l'état endémique à Toulon et Marseille, et de là disséminer des cas dans l'intérieur du pays.

Enfin, sur la côte méditerranéenne, une troisième affection a été individulisée : la fièvre boutonneuse (typhus canin).

De nombreux travaux sont poursuivis dans les laboratoires de Marseille, qui bénéficient de la coïcidence possible de ces trois affections.

En raison de l'extension toujours possible du typhus historique à partir des quelques cas autochtones ou importés qui ont été constatés, il nous a paru utile de faire le point sur la question de la protection des collectivités contre le typhus exanthématique épidémique, et c'est là la justification de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

La vaccination contre le typhus exanthématique a été tentée pour la première fois en 1895 par Legrain de Bougie. Depuis, de nombreux procédés de vaccination ont été proposés. On peut les scinder en deux groupes : *vaccination par virus vivants* et *vaccination par virus tués*. Nous donnerons, dans la première partie de ce travail, un certain nombre de généralités qui permettent de situer cette question ; une seconde partie établira les bases théoriques de ces deux groupes de méthodes vaccinales, et enfin, le dernier chapitre rapportera les résultats tels que les différents auteurs les ont publiés.

*
* *

Le typhus exanthématique est le type des maladies pestilentielles survenant pendant les guerres, accompagnant les armées, la misère, la famine, ce qui lui a valu le surnom de : typhus des armées, typhus historique, typhus de famine, typhus des prisons, typhus des vagabonds. Certaines épidémies sont célèbres ; dans leur intervalle, la maladie ne disparaît pas complètement : des régions constituent des foyers endémiques d'où essaiment les cas sporadiques et les petites épidémies que l'on observe dans les ports.

Au V^me^ siècle avant J.-C., on retrouve une description de Thucidyde au sujet de la peste d'Athènes de 429, qui paraît se rapporter au typhus exanthématique. A cette époque, il est plus ou moins confondu avec les autres maladies pestilentielles. De même, la peste d'Afrique, décrite par saint Cyprien, évêque de Carthage, en 253 après J.-C. En 1546, Fraxator en fait une première étude. Après lui, Ambroise Paré et Rivière, s'occupent de cette question, et en 1740, Sauvage lui donne son nom actuel de typhus exanthématique.

Durant les campagnes des XVI[me], XVII[me] et XVIII[me] siècles, au cours de la Révolution et de l'Empire, il s'attaque aux armées et Hildebrand, Larrey en donnent des descriptions détaillées.

Jacquot l'étudie pendant les guerres de Crimée.

Il survient à nouveau pendant la guerre Russo-Turque de 1878.

En 1895, Legrain, s'inspirant des expériences de Home en 1757 et de Miguel d'Amboise en 1834, tente de vacciner avec le virus vivant en pratiquant (comme l'avait fait les deux auteurs précédents pour la rougeole et la scarlatine) une scarification légère de la peau qu'il badigeonnait de sang de malade. Ce premier essai aboutit à un typhus léger, et n'eut pas de suite.

En 1909, Nicolle, Comte et Conseil étudient le rôle du pou dans la transmission de la maladie, et c'est la même année que Ricketts décrit le virus causal qu'il décèle chez des malades atteints de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ; l'année suivante, en 1910, Ricketts et Wilder découvrent Rickettsia Prowaseki dans le sang et les déjections de poux.

En 1913-1916, Von Prowazek et Da Rocha Lima affirment le rôle pathogène de ce germe.

En 1914-1918, plusieurs épidémies se déclenchent, notamment dans les camps de prisonniers en Allemagne : Cassel, Langensalza. Il fait son apparition dans les rangs de l'armée serbe en retraite de 1915-1917 et de 1917 à 1920 ; cette armée voit se déclarer plus de 300.000 cas. En Roumanie éclate une épidémie de 100.000 cas en 1919. En Pologne et en Russie le typhus sévit jusqu'en 1921.

De 1910 à nos jours, se succèdent de nombreux travaux sur les méthodes d'immunisation. La plupart d'entre elles n'ont pas quitté le domaine du laboratoire. Nous croyons nécessaire de les signaler ici :

1°) *Vaccins utilisant du sang ou du sérum virulent.*

Nicolle, 1911, expérimente sur le singe (injection de sang virulent chauffé à 50°).

Anderson et Goldberger, mêmes expériences ; il n'y a pas d'immunité lorsqu'il n'y a pas de réaction fébrile.

Lebailly et Poirson : sang chauffé phéniqué.

Hamdi, 1916, applique ces procédés à l'homme (sang chauffé une heure à 60° : 3 injections de 5 cc sous-cutanées). Mais il opère en milieu infecté.

Otto et Rothacker, 1916 ; Mollers et Wolf, 1919 ; Zeiss, emploient les mêmes procédés et obtiennent des résultats très médiocres.

Mitchell, 1921 (sang chauffé prélevé au 7me jour de la pyrexie, 3 fois 1 cc), obtient une immunité très courte (3 mois).

Savini, 1923 (Roumanie), (sang chauffé phénolé), aurait eu des résultats, mais le sang prélevé tardivement devait contenir des anti-corps.

Lebailly, Poirson, Blanc, Caminopetros réalisent des essais analogues, mais avec le *sérum :* pas de résultats.

Neukirch : sérum + chloroforme, n'obtient rien de plus.

2°) *Vaccins utilisant des organes de cobayes infectés.*

G. Blanc, 1915 (broyat de rate et surrénale de cobaye infecté, chauffé une demi-heure à 60°).

Da Rocha Lima : émulsions d'organes phénolés, puis repos 8 jours avant utilisation.

Doer et Schnabel, au lieu du phénol, utilisent la glycérine et l'acide phénique.

Lebailly, en 1928, à partir du cerveau et de la rate du cobaye, réalise des émulsions formolées.

Tsekhnovitzer et Palaut, 1932, prétendent avoir de meilleurs résultats avec les procédés au formol.

Noury, en 1937 ; Kliger, Olitzki et Ashner, 1933, utilisent des méthodes semblables.

3°) *Vaccins utilisant des parasites infectés.*

Da Rocha Lima, 1916 (poux broyés et phénolés).

Weigl, dont nous exposerons les travaux plus loin.

Spencer et Parker, 1925, préparent de même un vaccin avec des tiques et obtiennent quelques résultats (fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses).

4°) *Vaccin utilisant le virus vivant à doses subinfectantes.*

Nicolle, Sparrow, Conseil, 1926.

5°) *Mélange virus + sérum.*

Nicolle, H. Sparrow, Weigl et Breinl, Russ et Kirschner, 1923, n'ont que des échecs. De même Zinsser et Macchiavello, 1939.

6°) *Voies d'introduction diverses pour atténuer le virus.*

H. Sparrow et Lombroso, 1929, instillations nasales.

Nicolle, Laigret, H. Sparrow, 1935, voie digestive.

Nicolle, H. Sparrow, 1935, instillations oculaires. H. Sparrow, 1939, reprend ces essais.

7°) *Cultures de Rickettsias.*

P. Giroud et Plotz, en 1936, cultures sur tissus.

Zinsser et Macchiavello, 1936, cultures formolées.

Kliger et Aschner : vaccin formolé.

Brynnoghe et Jadin, 1936, et Barykine, en 1938, réalisent des cultures sur membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. Ce procédé n'est jamais sorti du domaine du laboratoire.

8°) *Vaccins bactériens.*

Ceux-ci sont basés sur la parenté possible du Protéus X-19 et de l'agent pathogène du typhus exanthématique.

Citons :

Weil et Breinl, Hilgerman, Arnoldi, Lebailly, 1928 ; Modinos, 1929 ; Plotz (existence d'un bacillus typhis exanthematici).

Oblitsky.

Nicolle, Sparrow, Lebailly (le vaccin contre le para B rend certains animaux de laboratoire réfractaires à l'inoculation de virus typhique).

Tous ces procédés n'ont donné que de rares résultats favorables.

Nous omettons volontairement les méthodes de vaccinations pratiques que nous étudierons longuement plus loin.

*
* *

En 1923, à Varsovie, Hélène Sparrow expérimente sur le cobaye avec le virus polonais, elle poursuit ensuite ses travaux à Tunis (avec le virus de Ch. Nicolle) et montre qu'il est impossible de donner à cet animal une forte immunité par inoculation répétée de petites doses de virus typhique. C'est à la suite de ces travaux que Nicolle, Sparrow et Conseil tentent la vaccination humaine (1er juillet au 14 octobre 1927). Ces premiers essais favorables ne furent pas poursuivis.

Viennent ensuite les travaux de C. Nicolle, montrant que la vaccination par virus vivant serait dangereuse pour l'individu, et

les travaux dont nous donnons l'analyse dans la seconde partie de ce travail.

Depuis, un certain nombre d'épidémies ont été étudiées.

En 1937-1938 au Chili, en 1937 au Maroc, où l'on enregistre plus d'un million de cas, en 1942 en Algérie, puis dans toute l'Afrique du Nord. De mars à mai 1942, une petite épidémie éclate dans une prison de Marseille, les recherches biologiques pratiquées montrent qu'il s'agit d'une souche de virus du typhus murin.

Foyers d'endémie.

Ces principales épidémies qui se sont étendues aux collectivités humaines ont leur point de départ dans des régions où le typhus existe à l'état endémique.

Ces principaux foyers endémiques sont :

1°) *En Europe :* Russie, Pologne ; la partie orientale de l'Allemagne (Prusse Orientale, Posnanie, Silésie) ; en Autriche, Bohême, Moravie, Galicie ; les pays Balkaniques ; l'Italie méridionale, l'Espagne, le Portugal ; en Islande.

Notons, en passant, l'existence du typhus exanthématique à Londres au XIX^{me} siècle (Murchison), à Marseille en 1919 (400 cas), puis quelques cas isolés jusqu'en 1935.

Notons également l'existence de foyers en Bretagne dans le Finistère, les Côtes-du-Nord et le Morbihan. En 1892, l'extension aux départements du Nord et du Nord-Est et à Paris même.

2°) *En Asie :* Arabie, Perse, Chine, Indochine, Japon.

3°) *En Afrique :* Algérie, Tunisie, Maroc.

4°) *En Amérique :* Mexique (Tabardillo), New-York (Maladie de Brill), Amérique centrale. Argentine, Chili, Pérou, Bolivie.

***

Les facteurs qui conditionnent les grands réveils épidémiques sont nombreux, mais rentrent en réalité en deux catégories : les uns se rapportent au terrain, les autres au virus.

Parmi les premiers, nous citerons les carences alimentaires globales, les hypovitaminoses, les facteurs climatiques tels que refroidissement, le mode de vie (vie grégaire, promiscuité, etc. . .).

Quand au virus, Rickettsia Prowaseki (Ricketts et Wilder, 1910), c'est un parasite polymorphe arrondi, allongé, filamenteux

ou ovalaire de 0, μ 4 à 3 μ, immobile, Gram négatif, colorable au Romanovski, non cultivable et traversant les filtres, se présentant assemblé en paire, en chaînettes ou en amas de 2 à 10 μ de diamètre. C'est un virus intra-cellulaire (cellules épithéliales du pou où il se reproduit), mais sa *persistance dans l'intervalle des épidémies* pose un problème qui ne paraît pas encore résolu à l'heure actuelle. *Classiquement,* on l'expliquait, avec Nicolle, par l'existence de porteurs chroniques de germes qui ne présentaient qu'une maladie inapparente, sans réactions cliniques, ni biologiques, en somme pour les auteurs classiques, l'homme constituait le réservoir de virus et le pou s'avérait facteur unique de transmission. Les expériences récentes de G. Blanc et de Starzyk, que nous rapportons plus loin, ont montré la longue résistance du virus desséché des déjections de poux ou de puces contaminés. Ces faits amènent à reconsidérer la doctrine classique.

*
* *

Classiquement, les agents de transmission du typhus exanthématique sont :

le pou de corps, *Pediculus corpori* (Nicolle, Comte et Conseil, 1909) ;

le pou de tête, *Pediculus capitis* (Anderson et Goldberger).

1°) Blanc et Baltazard ont montré que le virus se développe également chez les puces, et rien ne s'oppose à ce que la puce de l'homme (pulex irritans) ne s'insère dans le cycle normal du typhus épidémique. Les expériences de la marine ont montré que le virus typhique se transmet de rat à rat, non seulement par les puces du rat, mais également par les poux du rat.

2°) D'autre part, une même espèce animale telle que la souris, est sensible par voie pulmonaire au virus du typhus épidémique et au virus murin, de même qu'au virus du typhus boutonneux, les rickettsias se développent abondamment dans le tissu pulmonaire dans les trois cas.

Il n'exige donc ni spécificité du parasite vis-à-vis de ces virus, ni spécificité de l'animal réceptif. Ainsi, Blanc, Martin et Baltazard, ont montré que le virus de typhus murin pouvait poursuivre son cycle complet chez l'âne et son pou, qui sont pourtant étrangers dans la nature au typhus murin.

La conclusion de ces auteurs est que ces chassés-croisés sont d'une extrême importance et permettent d'admettre de très larges

possibilités d'extension lors d'un foyer épidémique constitué par du virus murin ou boutonneux survenant dans une population abondamment parasitée (poux de corps), *a fortiori,* si quelques cas de typhus épidémique survenaient (1939).

Il n'y a donc pas de spécificité de la puce ou du pou comme hôte vecteur ; lorsque celle-ci existe, c'est parce qu'elle comporte un ensemble de conditions biologiques les plus favorables à l'évolution du virus (donc relative).

3°) Malgré cela, LE VIRUS CONSERVE SES PROPRIÉTÉS, il n'y aurait pas de mutation du virus d'un type dans l'autre (murin ou historique), mais on ne peut affirmer que cela est impossible. A ce sujet, Blanc, Baltazard et Martin (1939), pensent que la mutation de typhus épidémique en typhus murin est possible et ils distinguent en France trois sortes de typhus exanthématique :

Typhus exanthématique transmis par tiques, que Nicolle a appelé à tort fièvre boutonneuse et dont l'éruption est indifférenciable de celle des autres typhus exanthématiques (région de Marseille).

Typhus exanthématique apparaissant chez l'homme à la suite de piqûres de puces ; endémique à Toulon, quelques épidémies à bord de navires de guerre (Marseille).

Typhus exanthématique apparaissant chez l'homme à la suite de piqûres de poux (parasite de l'homme exclusivement). On en trouve quelques cas dans les ports, mais ils ne forment pas de foyers et peuvent être arrêtés par la prophylaxie habituelle.

Enfin, nous noterons qu'il existe souvent un agent de transmission particulier à la région.

Expériences de G. Blanc et de Starzyk

G. Blanc a réalisé les expériences suivantes (*Bull. Ac. Méd.* 1940, t. 123, p. 126) :

Comportement d'un virus épidémique historique (T. E. H. II) isolé au Maroc en 1938, et actuellement conservé par passages.

1°) *Réalisation de passages successifs de cobaye à puces et inversement :*

Cuves contenant de très nombreuses puces (milliers), (cuves en granit porcelainé).

On met l'animal injecté dans la cuve. Il meurt en 3 à 6 jours (maladie et piqûres multiples). On le remplace et ainsi de suite jusqu'à 15 jours à 3 mois.

On broye un grand nombre de puces (200 en moyenne) et on pratique l'inoculation au cobaye.

On peut aussi régler les différents éléments de l'expérience, en particulier, on peut placer un cobaye injecté au début, l'enlever au bout de quelques heures et nourrir ensuite 5 puces sur des cobayes neufs que l'on ne laisse que très peu de temps (pour éviter qu'il ne se contamine lui-même et qu'il ne donne du virus aux puces).

2°) Les auteurs ont établi les points suivants :

Un seul repas virulent suffit à infecter la puce chez laquelle le virus apparaît de 24 heures à 48 heures après la fin du repas infectant.

La puce infectée ne souffre pas de son infection, elle reste infectée toute sa vie.

Il s'agit, chez l'insecte, d'une adaptation et d'une multiplication de virus et non d'une simple conservation ou survie dans le tube digestif.

Le virus est présent dans les déjections, et ce, pendant toute la durée de la vie de la puce infectée.

Le virus des déjections se conserve pendant un temps très long.

Ce sont ces deux derniers faits que nous retiendrons.

Les dernières publications de ces auteurs (Blanc et Baltazard), (17 février 1942), peuvent être résumées ainsi :

La puce qui s'infecte par le virus typhique comme le pou, ne transmet pas la maladie par la piqûre, mais présente une quantité considérable de virus dans les déjections, ce qui peut assurer la contamination par voie muqueuse. La puce est donc l'égale du pou devant le typhus épidémique et rien ne permet d'écarter la puce comme facteur vicariant du typhus. Toutefois, le pou, parasite strict ne quittant pas l'homme, ne piquant que lui, émettant ses déjections sur lui, ou sur ses vêtements, *doit, dans la nature,* prendre le pas sur la puce parasite, ne restant jamais sur l'homme et émettant ses déjections loin de lui. Ces expériences de Blanc ont été complétées par les expériences de Starzyk qui s'est proposé de déterminer la durée de la vitalité du virus hors de l'organisme du pou.

Starzyk a montré que :

En sérum physiologique, la vitalité des Rickettsias Prowaseki se conserve peu de temps (6 heures en moyenne, 75 heures au maximum).

En sérum humain, elle persiste un peu plus longtemps (24 heures en moyenne, avec un maximum de 125 heures).

Bien entendu, la conservation dépend non seulement du milieu, mais aussi de la température et de la concentration des germes.

Au maximum, dans les meilleures conditions, les rickettsias peuvent encore conserver leur virulence pendant 6 jours en milieu liquide.

Il en est tout autrement en milieu sec. Qu'il s'agisse d'intestins de poux, de crottes de poux ou de poux entiers après dessiccation en présence de chlorure de calcium à la pression normale ou dans le vide, la conservation des rickettsias est alors beaucoup plus considérable.

A la température ambiante, à la pression ordinaire, cette conservation peut atteindre :

Pour les poux entiers après dessiccation	30 jours
Pour les crottes après dessiccation	58 jours
Pour les intestins après dessiccation	60 jours

A + 5° et sous le vide les délais sont beaucoup plus longs :

Poux entiers desséchés	3 mois
Crottes de poux desséchées	4 mois ½
Intestins desséchés	6 mois

La conservation en milieu sec comme en milieu liquide, entraîne un affaiblissement net de la virulence et de la vitalité. Mais il s'agit d'une diminution temporaire, car les rickettsias retrouvent toute leur virulence après deux passages sur poux.

Ces expériences établissent que la transmission du typhus épidémique peut se faire, non seulement par l'intermédiaire du pou vivant, mais encore par celui du pou mort, et par les crottes de poux. La mort du parasite infecté n'écarte donc pas tout le péril. La conservation du virus dans le corps du pou laisse persister un danger réel de contamination pendant un temps de durée variable qui, d'après les expériences de Starzyk, serait au maximum de 60 jours.

Conclusion de ces expériences

Il est vraisemblable que la conservation directe du virus dans la nature est possible. Ces travaux n'ont pas qu'une importance théo-

rique. Ils imposent une révision des procédés de lutte prophylactique contre le typhus. Celle-ci doit comporter, non seulement la destruction des poux contaminés, mais d'une façon plus générale la destruction des rickettsias, puisque ces germes se retrouvent, non pas uniquement dans les poux vivants, mais encore dans les cadavres des poux infectés, dans les excréments frais et également dans les excréments desséchés de ces parasites. La durée de conservation, dans ce dernier cas, pouvant dépasser plusieurs mois, il conviendrait donc de désinfecter les linges et les vêtements des sujets atteints de typhus avec soin, et de ne pas se contenter d'une simple désinsectisation.

Nous pensons que l'attention des hygiénistes doit être attirée sur ces faits. Lorsque l'épouillage est réalisé par les procédés habituellement employés en France, ces considérations n'ont pas grande importance pratique, puisque les vêtements sont généralement passés à l'étuve, ce qui détruit à la fois les parasites et les rickettsias. Mais l'emploi de procédés de désinsectisation par les gaz toxiques, anhydride sulfureux, acide cyanhydrique ne paraît pas recommandable actuellement, en l'absence d'expériences précises sur l'action de ces substances chimiques sur les rickettsias.

L'emploi du procédé biologique (abandon des vêtements à l'air à basse température pendant 5 jours) est passible de la même objection. De plus, il apparaît nécessaire de procéder à la destruction sur place des virus pour éviter le transport et le maniement des vêtements dont les poussières pathogènes peuvent être à l'origine de contaminations par voie muqueuse (nez, yeux), par voie cutanée, à la faveur d'excoriations banales, ou même par voie digestive.

En tenant compte des observations précédentes, la lutte contre le pou reste l'élément essentiel de la prophylaxie du typhus exanthématique. Mais elle nécessite la mise en œuvre de grands moyens en périodes d'épidémie. Le rapport du Comité d'Hygiène de la S. D. N. sur la prophylaxie du typhus exanthématique, de février 1937, insistait déjà sur l'insuffisance de ces mesures classiques d'épouillage en période de typhus, pour assurer l'éradication de la maladie. Or, les circonstances générales étaient alors infiniment meilleures qu'aujourd'hui. C'est-à-dire qu'actuellement, plus encore qu'en 1937, il convient d'admettre « qu'une méthode de vaccination contre le typhus, à la fois sans danger et efficace, constituerait, pour les autorités sanitaires, une arme d'une importance pratique considérable dans leur lutte contre le typhus », sous la réserve que ces

méthodes spécifiques nouvelles de prévention du typhus complètent les méthodes des classiques sans les supprimer.

Mais la préparation du vaccin antityphique présente des difficultés techniques considérables. De multiples méthodes ont été proposées. Nous pensons qu'une étude simple, mais complète des principaux modes qui sont actuellement utilisables, pourra rendre service tant aux médecins des régions d'endémie qu'aux hygiénistes appelés à prendre des décisions en cas d'épidémie.

CHAPITRE II

BASES DE LA VACCINATION

On peut vacciner soit avec des germes morts, soit avec des germes vivants.

D'où vient cette particularité (peut-on vacciner avec des germes tués ?)

A) BASE DE LA VACCINATION PAR LES GERMES TUES

Cette question pose le problème de l'immunité.

Une première atteinte de typhus épidémique confère une immunité durable, l'existence de cette immunité n'est en général pas discutée.

Les cas de récidive sont, de fait, exceptionnels, mais la nature de cette immunité a fait l'objet de discussions.

Pour les uns, il s'agit d'immunité vraie post-infectieuse.

L'immunité vraie post-infectieuse consiste en un état réfractaire qui survit à l'infection et empêche la réinfection, la guérison clinique et bactériologique étant totale.

Cet état peut subsister longtemps après que la maladie et sa cause ont disparu, il s'agit en quelque sorte d'un souvenir de l'organisme.

Zinsser affirme que toutes les maladies à rickettsies confèrent une immunité très solide et durable, bien qu'elle ne persiste pas pendant toute la vie, l'infection est plus atténuée chez les enfants et sa sévérité augmente avec l'âge (Murchison). La guérison est associée à la production d'anti-corps protecteurs contre l'infection (agglutinines, opsonines).

Pour les autres, il s'agit d'un état de prémunition.

Le sujet guéri du typhus épidémique, comme le paludéen guéri de son accès, présenterait seulement un état réfractaire aux surinfections. *Cet état serait co-infectieux et lié à la présence du germe dans l'organisme.*

Biraud, qui a rédigé l'introduction du rapport de la S. D. N. de 1937, rapporte en faveur de cette thèse les arguments suivants :

1° L'existence au cours des épidémies, et à côté des cas de typhus, de cas frustes avec infection latente.

2° La persistance, dans certains cas, de l'infection sans symptômes pendant plusieurs mois après la maladie caractérisée.

3° En l'apparition ou la réapparition de la maladie, après plusieurs années de latence, dans une certaine proportion de sujets (ce dernier paragraphe concerne l'interprétation que Zinsser donne de la maladie de Brill).

Parrot, dans sa thèse (Alger, 1937), défend cette théorie par des arguments étiologiques, cliniques et bactériologiques, tirés de l'étude, non seulement du typhus épidémique, mais des autres rickettsioses humaines et animales.

1° Prémunition

Dans la prémunition, guérison clinique et bactériologique ne coïncident pas : un stade d'infection chronique, latente, le plus souvent asymptomatique, succède à la guérison clinique. Pendant la durée de cette infection chronique asymptomatique, l'organisme résiste aux réinfections, ou plus exactement aux *surinfections.*

Il s'agit d'un état réfractaire, contemporain de l'infection chronique. Elle est co-infectieuse, le sujet prémuni reste un porteur de germes.

Ces porteurs de germes chez lesquels l'infection reste latente sont à distinguer, d'après Ed. Sergent et L. Parrot, des porteurs de germes *sains* ou *guéris* de diphtérie ou de fièvre typhoïde, car chez ces derniers, il n'y a plus d'infection au sens physio-pathologique habituel, les microbes sont pour ainsi dire *extérieurs* à l'organisme, comme de simples saprophytes.

Chez les porteurs de germes des maladies à prémunition, l'infection continue après guérison clinique, ce qui caractérise donc ces affections c'est cette persistance du virus dans l'organisme après la guérison clinique des accidents de première invasion.

Maladies à prémunition : syphilis, paludisme, tuberculose, brucelloses.

Maladies causées par des parasites sanguicoles :

Paludisme des oiseaux ;
Spirochétoses ;
Trypanosomiases ;
Rickettsioses des rongeurs et de l'homme.

Autres caractères des maladies à prémunition :

1° Rôle prédominant joué par le système réticulo-endothélial.

Le déterminisme de l'état réfractaire est corrélatif à l'infection chronique.

Hyperplasie des cellules du S. R. E, ganglions, rate, foie.

Pour les parasites sanguicoles, rôle prédominant de la rate.

La splénectomie réveille l'infection et les parasites rares jusque-là dans le sang se mettent à y pulluler, elle supprime l'état réfractaire des prémunis, « la rate est l'organe principal de la prémunition » (L. Parrot, A. Donatien, F. Lestoquard).

Des phénomènes tels que bain froid ou infection nouvelle d'une autre nature peuvent également provoquer une défaillance transitoire du S. R. E et détournant temporairement l'activité phagocytaire, suspendre pour un temps la prémunition.

2° La résistance conférée par les diverses maladies prémunisantes n'est pas toujours absolue.

Lors d'une réinoculation du même virus à un sujet prémuni contre ce virus, trois éventualités :

a) Aucune réaction ;

b) Accès de rechute fébrile ou parasitaire dans les jours suivants ;

Les accès de rechute fébriles sont toujours plus bénins que les accès de primo-infection, le parasitisme de rechute n'atteint jamais l'intensité du parasitisme de première invasion ;

c) Rechute parasitaire simple ; le comportement variable peut tenir :

au terrain ;
à la virulence des germes.

Un virus très virulent peut provoquer une rechute fébrile chez un sujet prémuni, d'où la difficulté d'interprétation des expériences d'immunité croisée pour des virus voisins.

3° L'évolution générale des maladies à prémunition ne se fait pas toujours suivant le tableau classique :

incubation ;
accès aigu de primo-invasion ;
infection chronique latente.

La période aiguë de début peut manquer, l'infection est alors d'emblée chronique latente (Ed. et E. Sergent), cas fréquent des coloniaux qui, n'ayant pas présenté d'accès palustres lors du séjour colonial, font des accès plus ou moins violents au retour dans la métropole.

4° La persistance des germes dans l'organisme est la condition *sine qua non* de l'état réfractaire. En conséquence, la vaccination contre les maladies à prémunition nécessite, pour être efficace, l'infection réelle et permanente du sujet.

On ne peut donc l'obtenir qu'avec des virus vivants, contrairement à ce qui se passe pour les maladies à immunité, pour lesquelles des virus tués, des toxines ou des anatoxines suffisent :

le vaccin B. C. G. ;
les vaccins antipyroplasmiques de l'Institut Pasteur d'Alger, etc...

2° Critique de cette opinion

Il semble difficile d'admettre qu'il y a prémunition, comme cela se passe dans les maladies parasitaires comme le paludisme et la syphilis. En effet, on ne constate pas de rechute et les phénomènes expérimentaux peuvent s'expliquer par la persistance des germes dans l'organisme, ce qui ne signifie pas nécessairement prémunition.

Chez le porteur de germes, l'élimination des bacilles peut-être fort longue, les germes restant dans les cavités naturelles ou dans les glandes du tube digestif ; de plus, la résistance du sujet n'est pas en rapport avec la persistance des germes : il a besoin de se défendre contre ses propres germes.

Dans le phénomène de la prémunition, l'organisme ne résiste que tant que le germe reste vivant (exemple : dans la syphilis, dès

que la guérison est obtenue, le sujet est susceptible de contracter un nouveau chancre et une nouvelle maladie commence. Avant l'ère des arsénicaux, l'absence de guérisons amenait Ricord à dire : « La vérole ne se double pas »).

Pour établir son existence, *il faut démontrer l'existence du virus causal* dans l'organisme des sujets guéris et réfractaires aux inoculations. Or, la recherche directe du virus ne donne le plus souvent aucun résultat chez les convalescents de typhus exanthématique.

La recherche indirecte du virus par diverses méthodes (injection du sang prémunisé à des sujets neufs, infection de parasites au contact de sujets supposés prémunisés, épreuve de la splénectomie, épreuve du blocage réticulo-endothélial) n'a donné que des résultats incertains.

D'autres arguments en faveur de l'existence de l'état de prémunition dans le typhus exanthématique sont tirés de *l'étude de la maladie expérimentale* chez les animaux, en particulier de la persistance du virus murin dans l'encéphale du cobaye pendant plus d'un mois, dans l'encéphale du rat blanc pendant trois mois, dans l'encéphale du spermophile pendant un an. Ces faits qui témoignent de la longue persistance du virus chez les animaux inoculés sont analogues à ceux que l'on observe dans maintes autres affections : fièvre typhoïde, méningite cérébro-spinale, diphtérie. On objectera que dans ce cas, les germes persistent dans les cavités naturelles ou dans les glandes annexes du tube digestif. Il est bien certain que les Rickettsioses, dont les parasites sont intra-cellulaires, ne sont pas des affections semblables aux autres maladies microbiennes. Mais ce n'est pas ce fait qui est en question. Ce qui caractérise l'état de prémunition, c'est que précisément la résistance du sujet à de nouvelles inoculations est liée à la persistance des germes dans l'organisme. Or, c'est là le point particulier dont la démonstration expérimentale n'est pas faite pour les rickettsioses humaines.

Nous pensons donc que l'existence d'un état de prémunition dans le typhus exanthématique, avec le sens que l'école d'Alger attache à ce terme, n'est pas établie avec certitude.

Les autres arguments, présentés par Biraud, les cas d'infection latente invoqués pour expliquer la persistance du virus d'une épidémie à l'autre, *l'interprétation nosologique de la maladie de Brill,* ne constituent que des hypothèses. Les travaux de G. Blanc en

montrant la longue persistance du virus dans certaines conditions permettent d'en fournir une explication aussi vraisemblable, et qui a pour elle de nombreux faits expérimentaux solidement établis.

Par ailleurs, tous les auteurs ne sont pas d'accord sur le sens du terme de prémunition ; en ce qui concerne les rickettsioses, G. Blanc appelle prémunition l'état réfractaire particulier, très précoce qui empêche le développement du virus historique, chez un animal en incubation de typhus murin. Lorsqu'on inocule les deux virus en même temps, un seul se développe. De même, lorsqu'on inocule le virus historique quelques heures après le virus murin. Il s'agit donc, dans ce cas, d'une résistance précoce aux surinfections, liée à la seule présence du virus dans l'organisme et antérieure même à l'apparition des signes cliniques de la maladie.

Un dernier argument d'ordre immunologique, très important, vient à l'encontre de cette conception de l'immunité dans le typhus exanthématique. Dans les maladies à prémunition, en effet, il résulte du mécanisme même de la résistance qui s'établit après une première atteinte, que la vaccination préventive ne peut être réalisée que par l'emploi de vaccins-virus (ou vivants). Or, l'expérience immunologique démontre, comme nous l'indiquons plus loin, en rapportant les expériences de Weigl, que les vaccins constitués par les germes tués jouissent d'un pouvoir immunisant élevé. Ce fait est établi avec une grande certitude et est admis par tous les auteurs qui se sont occupés du typhus, même par ceux qui préconisent l'emploi des vaccins vivants. L'immunité ainsi obtenue serait de plus courte durée, mais aucun expérimentateur ne conteste la possibilité d'obtenir un état d'immunité par les vaccins morts. Ce dernier point est particulièrement important à nos yeux, car dans les maladies à prémunition vraie, comme la syphilis ou les maladies parasitaires, les vaccins tués n'ont jamais donné que des échecs.

En conclusion : 1° Il nous semble que le mot de prémunition ne convienne pas. Nous nous rangeons à l'opinion de Zinsser : il y a immunité post-infectieuse. Ce fait est important, car s'il s'agissait de prémunition, il serait impossible d'obtenir une immunité avec des germes tués, ce que l'expérience affirme (cf. *Revue d'Immunologie,* tome 6, n° 5, pp. 350-351. Opinion de Zinsser rapportée par C. Bart Wolbach).

2° Nous retiendrons la possibilité de vacciner avec des virus vivants ainsi qu'avec des germes morts ; dans ce cas, nous verrons

que le problème se ramène à la production en quantité suffisante de Rickettsias Prowasecki, afin que le vaccin contienne une grande quantité d'antigène, condition indispensable à la réussite de la vaccination et qui explique les échecs de certains procédés.

B) BASES DE LA VACCINATION PAR LES GERMES VIVANTS

Principe. — Il s'agit d'inoculer un germe peu virulent pour protéger contre l'affection grave, parfois il est possible d'inoculer un germe de même nature, mais d'une souche non virulente, comme cela a été fait dans la peste. Pour Rickettsia Prowaseki, on ne connaît pas de souches non virulentes. Le problème s'est donc posé d'employer la souche virulente en faibles quantités (Nicolle, Combiesco), ce qui constitue un danger certain et donne des résultats peu sûrs. On est ainsi amené à utiliser des germes d'affections différentes (voisines) donnant une immunité croisée avec le typhus exanthématique et n'étant pas habituellement pathogène pour l'homme.

Ce phénomène d'immunité croisée existe entre le typhus exanthématique et le typhus murin.

Ce fait se déduit de nombreuses expériences directes (singes, cobayes, etc.).

La maladie apparente protège certainement, dans un grand nombre de cas, 90 % des cas. La durée de cette immunité est variable avec la gravité de la maladie apparente et avec les individus. Pour G. Blanc, elle est de 4 à 5 ans au moins et serait parfaite.

La maladie inapparente provoquée par les virus vaccinaux atténués (Blanc et Laigret) détermine une immunité, mais dans une plus faible proportion de l'ordre de 50 à 60 % seulement (P. Durand, *C. R. Ac. des Sc.*, juin 1942).

Ces considérations nous amènent à étudier le typhus murin.

Le typhus murin

Historique. Généralités.

Le typhus murin est une maladie dont l'individualité nosologique est récente. Certaines observations des auteurs américains avaient montré que le virus de certains cas de typhus classés alors

dans le cadre du typhus historique, présentaient des propriétés particulières.

Neill, en 1917, découvre que le sang de certains malades dits « atteints de typhus », injecté dans le péritoine à des cobayes, détermine chez ces animaux des réactions scrotales.

Torrès, en 1923, montre qu'il existe au Mexique un typhus procédant par cas isolés, rarement par épidémies, et qui se distingue de la forme classique par une moindre gravité, par l'atténuation des symptômes nerveux, par la disposition de l'éruption qui atteint souvent les régions palmo-plantaires et par la fréquence des épistaxis.

Maxcy, Rumreich, Dyer, Badger et Kemp, à partir de 1926, observent dans le Sud-Est des Etats-Unis, en particulier en Georgie, en Floride, au Texas, un typhus distinct du typhus épidémique, en particulier au point de vue du pronostic très favorable, la mortalité ne dépassant pas 1 %. Cette maladie présentait les particularités signalés par Torrès au Mexique.

Ses caractères épidémiologiques étaient aussi remarquables : il s'agissait d'une maladie urbaine sévissant particulièrement dans les ports de mer et se propageant le long des voies fluviales et des voies ferrées.

Mais c'est à Mooser qu'est due la séparation des deux affections, sur des bases expérimentales solides. Cet auteur étudia la réaction de Neill et montra son importance pour la différenciation des deux virus épidémique et endémique (ce dernier donnant seul, après inoculation intra-péritonéale au cobaye, la péri-orchite caractéristique). Poursuivant l'étude du virus endémique, Mooser démontra que le rat réagissait à l'inoculation de ce virus en présentant de la fièvre, tandis qu'il n'est pas réceptif au virus épidémique. Une nouvelle méthode de différenciation entre les deux virus était ainsi découverte.

Mooser (et Castaneda, Zinsser) isole, en 1931, une souche de virus biologiquement identique à la souche d'origine humaine, à partir de cerveaux de rats (mus ratus) capturés pendant une épidémie dans la vieille prison de Belem, à Mexico, par inoculation au cobaye, une maladie expérimentale analogue à celle obtenue par Neill avec le sang de l'homme malade.

Ces expériences confirment l'hypothèse que les petits rongeurs, souris ou rats, sont les réservoirs de virus du typhus endémique mexicain (Maxcy, 1926).

C'est Dyer, en 1931, qui, ne trouvant pas de poux comme agents de transmission à l'origine du typhus endémique, incrimina les puces.

Poursuivant les recherches de Maxcy, il décela à Baltimore, le virus du typhus endémique chez les puces du rat (xenopsylla cheopis) communes à l'homme et au rat, dans la région atteinte par l'endémie de typhus. Le broyat de puces, capturées dans l'entourage des malades, provoque, en effet, en injection intra-péritonéale au cobaye, un typhus typique. Plusieurs souches de virus purent ainsi être isolées. Dyer démontra que xenopsylla cheopis peut également transmettre le virus endémique de rat à rat.

Ces recherches eurent lieu quelques mois avant les découvertes précédemment rapportées de Mooser, Castaneda et Zinsser.

De nombreux auteurs américains confirmèrent ces expériences de Dyer et isolèrent le virus endémique d'autres espèces de puces du rat (Dyer, Rumreich et Badger en 1931, Hardy Kemp en 1931).

Castaneda et Zinsser (en 1931), démontrèrent que le virus se multiplie chez polyplas spinulosum, pou qui se nourrit exclusivement sur le rat et qui peut transmettre le virus de rat à rat.

La spécificité de l'hôte vecteur intermédiaire du virus murin est donc loin d'être stricte. Bien d'autres invertébrés parasites semblent offrir un milieu favorable à son développement.

Dove et Shelmire (1931) reproduisent chez le cobaye un typhus murin typique, avec fièvre et périorchite, à la suite d'inoculation d'acariens, parasites des rats des régions chaudes (liponissus bacoti).

Mooser et Castaneda (1932) démontrent que les puces autres que xenopsylla cheopis, telles que ceratophyllus fasciatus, leptopsylla musculi, ctenocephalus canis et felis et même pulex irritans (c'est-à-dire les diverses puces du rat, celles de la souris, du chien, du chat, et même de l'homme) peuvent laisser multiplier dans leur organisme le virus endémique.

Depuis ces travaux américains de 1931-1932, l'affection ainsi individualisée porte le nom de typhus murin et le virus correspondant celui de virus murin.

Kodama et Kono (1933), Lépine et Brefinger (1934), montrent que le typhus murin peut être transmis par les poux.

Les rapports entre virus murin et virus historique.

Pour certains auteurs, la forme ancestrale est le virus murin qui, transmis de rat à rat habituellement, exceptionnellement du

rat à l'homme par les puces, s'est un jour adapté au pou. Du fait de cette mutation, la souche ainsi différenciée s'est attachée à l'homme et a abandonné le rat vis-à-vis duquel elle a perdu tout pouvoir pathogène et la puce, désormais incapable de la transmettre.

Mooser, qui admettait cette hypothèse, a voulu la vérifier expérimentalement. Partant d'une souche de virus historique, il a cherché par des passages sur puces et rats, à obtenir un virus de type murin. Il crut avoir démontré aussi la réceptivité des puces au typhus historique et la transmission du virus historique de rat à rat par des puces (xenopsylla cheopis).

Nicolle, dans une série d'expériences, de 1932 à 1935, reprit l'étude des rapports du typhus murin et aboutit à des conclusions contraires. Il établit que le virus murin ne peut se transformer actuellement en virus historique et que la mutation inverse est aussi impossible. Il crut pouvoir affirmer, de plus, que l'on ne peut infester le pou avec le virus murin, non plus que les puces, avec le virus historique. Ces dernières propositions n'ont pas été confirmées.

Baltazard et Blanc ont, en effet, montré que les puces de rats peuvent se contaminer sur des cobayes atteints de typhus épidémique. Un seul repas suffit à infecter les puces ; le virus apparaît 24 à 48 heures après la piqûre, dans le corps du parasite, dont la vie n'est d'ailleurs pas abrégée par cette infection. Dans une communication récente, Blanc et Baltazard sont revenus sur cette question. Si la piqûre de la puce infestée (comme d'ailleurs celle du pou infesté) est incapable de transmettre la maladie, ses déjections sont très riches en virus. Rien ne permet donc de l'écarter, *a priori,* comme vecteur du typhus. En raison de sa biologie, la puce, qui ne reste jamais sur l'homme et émet ses déjections loin de lui, ne joue certainement qu'un rôle minime en comparaison du pou qui, parasite strict de l'homme, ne le quitte jamais et émet ses déjections sur lui ou sur ses vêtements.

Par ailleurs, H. Sparrow a prouvé que les poux de l'homme peuvent être contaminés par inoculation, suivant la technique de Weigl, de sang de rats atteints de typhus murin. Les rickettsias se développent en culture pure dans l'intestin du pou et y prolifèrent en quantité considérable. A l'acmé de l'infection, ils renferment au minimum 100 milliards de doses infectantes pour le rat inoculé par voie intra-péritonéale (le rat est plus sensible que l'homme au virus murin, d'après H. Sparrow).

Tous ces faits expérimentaux récents ont amené certains au-

teurs, en particulier ceux de l'Ecole Américaine (avec Zinsser), à reconsidérer la conception classique de Nicolle consistant en l'indépendance absolue du typhus exanthématique épidémique, et du typhus murin.

Au Mexique et en Mandchourie, le virus typhique prend tantôt le type murin, tantôt le type humain. Mutation pour certains, pour d'autres il s'agit toujours du même virus *murin* qui, après passage sur poux, prendrait un caractère épidémique et donne alors une affection humaine grave.

En Mandchourie, le typhus murin disparaît pour laisser la place au typhus historique au Nord et au Nord-Est, où les conditions météorologiques et climatiques sont peu favorables aux puces.

Au Mexique, le typhus murin apparaît (tandis que disparaît le typhus historique) dans les terres basses et chaudes : plaines, estuaires, ports, régions arides. Dans les hauts-plateaux plus froids, les poux seuls apparaissent avec le Tabardillo aux formes sévères. A Vera-Cruz : typhus historique très rare. A Mexico (2500 m.) en relation constante par voie ferrée avec Vera-Cruz, le typhus historique est très fréquent.

Il nous faut signaler également la possibilité de virus impurs, de « mélanges de virus ». Les virus ne peuvent être séparés facilement : « Si l'on peut reconnaître qu'un virus historique a été contaminé par un virus murin, il semble impossible de pouvoir reconnaître qu'un virus murin a été contaminé par un virus historique » (Nicolle).

Il faut faire la même remarque en ce qui concerne le virus de la fièvre boutonneuse et le virus historique ; quant aux virus murin et boutonneux, leur séparation est impossible et ils sont indiscernables dans le mélange (Violle).

On connaît mal le devenir de ces mélanges de virus : s'atténuent-ils ou s'exaltent-ils réciproquement ?

Les différentes synonymies. Classifications.

Rappelons ici, pour n'y plus revenir, les différentes synonymies :

1° Le *typhus exanthématique épidémique* a été appelé par Nicolle, *typhus historique*. D'autres le nomment *typhus à poux, typhus humain*. Les Américains le nomment *typhus européen* ou *typhus classique*.

Le germe qui le provoque prend alors les noms de : virus *épidémique, historique, humain, européen, classique.*

Nous pensons que la dénomination la meilleure est celle de : *typhus exanthématique humain.*

Pour le germe, il porte un nom précis : *rickettsia prowazeki.*

Les autres dénominations correspondent seulement à des souches différentes dont l'indication devrait être fournie de façon plus précise.

2° En opposition, il est correct d'appeler l'autre maladie *typhus murin,* nous considérerons comme synonyme les termes : *typhus à puces* et *typhus exanthématique endémique.*

Comme le typhus murin est de connaissance relativement récente, au fur et à mesure de sa découverte dans les différentes régions, de nouvelles appellations ont été proposées.

La confusion est encore augmentée par l'existence de fièvres exanthématiques qui se séparent du groupe précédent, et dont certaines portent le nom de typhus. Malgré l'effort de nombreux auteurs pour mettre de l'ordre dans toutes ces appellations, l'accord est loin d'être fait entre les spécialistes sur les rapports de ces différentes rickettsioses humaines.

En particulier, cliniciens et hommes de laboratoire, ont souvent des conceptions très différentes.

Les hommes de laboratoire, habitués à manipuler ces virus un peu indépendamment de la maladie humaine, tout en reconnaissant entre eux des différences qu'ils ont eux-mêmes contribué à établir, ont une tendance uniciste, ils ne croient pas à l'existence de très nombreuses variétés et certains pensent qu'il s'agit d'un seul et même virus qui, suivant les arthropodes, hôtes intermédiaires et les vertébrés réservoirs de virus, peut donner, lorsqu'il atteint l'homme, telle ou telle variété. Ils apportent à cette conception des arguments expérimentaux importants :

Le virus murin peut se développer chez de multiples invertébrés.

Chez les puces d'abord :

xenopsylla cheopis (Dyer) ;
ceratophyllus fasciatus (p. du rat et souris) ;
leptopsylla musculi (p. du rat et souris) ;
ctenocephalus canis (p. chien et chat) ;
ctenocephalus felix (p. chien et chat) ;
pulex irritans (p. de l'homme).

Chez les poux :

pou de l'homme (pediculus vestimentus, Blanc-Sparrow) ;
pou du rat (polyplax spinulosum, Castaneda-Zinsser) ;
pou de l'âne (hœmatopinus asini, G. Blanc-Martin et Baltazard).

Chez certains acariens :

liponimus caloti (Dove et Shelmire) ;

Chez les réduvidés hématophages :

triatomas infestans (Violle et Sautet).

Le virus historique se développe très bien dans le pou (Nicolle), mais peut infecter également la puce, puce du rat (Blanc et Baltazard). Il n'existe donc pas de spécificité de l'hôte vecteur pour le virus murin ou le virus humain. De même, les maladies que provoquent chez les animaux les différents virus : humain, murin, pourpré, etc..., sont encore très voisines les unes des autres, encore qu'elles ne soient pas identiques, comme nous le verrons plus loin. Mais les différences expérimentales apparaissent à certains bactériologistes comme contingentes. Sans aller jusqu'à admettre l'existence d'un seul type de virus exanthématique, certains, comme Zinsser, pensent qu'il n'en existe qu'un petit nombre, correspondant aux grands groupes de rickettsioses humaines.

Pour les cliniciens, au contraire, les rickettsioses exanthématiques humaines se présentent avec des différences cliniques, pronostiques et épidémiologiques importantes. Mais la multiplicité même des variétés géographiques montre que très vraisemblablement, bien des affections ainsi isolées pour ceux qui les ont décrites en telle ou telle région, n'ont pas l'individualité nosologique que leurs auteurs voudraient leur accorder. Aussi la classification des rickettsioses humaines a-t-elle fait l'objet de nombreuses discussions. Sans envisager cette question dans son ensemble, nous croyons utile de rapporter celle que Burnet a établie au Congrès des Sociétés Médicales de l'Afrique du Nord (Alger, 1937), (et communication du professeur D. Olmer, III[me] Congrès International de Microbiologie, New-York, 1939).

Groupe I : *Type typhus exanthématique.*

1) Typhus exanthématique (historique ou épidémique) ;
2) Typhus mexicain ou tabardillo ;
3) Typhus murin.

Groupe II : *Type fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.*

1) Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ;
2) Typhus de Sao-Paulo ;
3) Fièvre boutonneuse.

Groupe III : *Fièvre fluviale du Japon.*

1) Fièvre fluviale du Japon ;
2) Typhus rural de Malaisie ;
3) Tick-bite fever de l'Afrique du Sud.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre l'existence de ces trois grands types de rickettsioses. Leur distinction repose, en dehors des caractères cliniques, pronostiques, biologiques et expérimentaux, sur l'absence d'immunité croisée entre eux.

Nous ne dirons rien des affections du groupe II et du groupe III. Nous les avons citées pour bien montrer, d'après les dénominations habituellement adoptées, que le terme de typhus peut être à l'origine de nombreuses confusions.

Pour le groupe n° I, qui nous intéresse directement, nous ne partageons pas l'avis de Burnet. Nous ne croyons pas que le typhus mexicain représente une affection individualisée. Avec Zinsser et de nombreux auteurs américains, il faut plutôt admettre qu'au Mexique coexistent le typhus épidémique et le typhus murin. Celui-ci y est même assez fréquent et s'y manifeste parfois par petites épidémies localisées. Ces épidémies sont provoquées souvent par la transmission du virus murin par les poux de l'homme. (Pour Zinsser, ces passages successifs seraient même capables de transformer le virus murin en virus épidémique historique). Aussi, considérons-nous que l'on peut décrire deux affections au lieu de trois dans le groupe I :

Typhus épidémique ;
Typhus murin.

D'autres classifications des rickettsioses humaines ont été proposées ; nous citons les deux classifications françaises suivantes pour mémoire :

1° Une classification de G. Lemaire voisine de celle de Brunet, 1937, et que l'on peut retrouver dans l'E. M. C. (1938).

Groupe I, *type : typhus exanthématique.*

A. — Typhus exanthématique : poux ;
B. — Maladie de Brill : poux.

Groupe II, *type : typhus murin.*

A. — Tabardillo Mexicain : puces et poux ;
Maladie de Brill (?) ;

B. — Shop-typhus de Malaisie (typhus urbain) : puces ;
Fièvre nautique : puces ;
Typhus murin d'Athènes, du Maroc : puces ;
Typhus soricin de Tunis : puces.

Groupe III, *type : fièvre pourprée.*

A. — Fièvre pourprée des montagnes rocheuses, tiques : Dermacentor Andersoni ;
Typhus de Sao-Paulo, tiques : Amblyoma Cayennense.

B. — Fièvre boutonneuse, tiques : Rhipicephalus sanguineus ;
Tick-Bite Fever (Afrique du Sud), tiques : Amblyoma hebræum ;
Scrub-typhus de Malaisie, acarien : Thrombicula Dehense ;
Fièvre fluviale du Japon, acarien : Thrombicula akamushi.

2° Une autre classification des rickettsioses humaines.

A. — *Rickettsioses générales avec exanthème.*

1° Typhus exanthématique, R. Prowazeki ;
2° Typhus murin (Maladie de Brill) ;
3° Fièvre boutonneuse (Maladie de Connor et Brüch) ;
4° Fièvres typho-exanthématiques exotiques.

a) Fièvre pourprée des montagnes rocheuses (typhus de Sao-Paulo) ;
b) Fièvre fluviale du Japon ;
c) Typhus de Malaisie.
— Typhus urbain ressemble à typhus murin ;
— Typhus rural ressemble à typhus exanthématique.
d) Fièvre de Queensland ;
e) Typhus tropicaux ;
— Typhus de la jungle indienne ;
— Typhus de l'Afrique du Sud ;
— Typhus du Kenia.

B. — *Rickettsioses généralisées fébriles sans exanthème.*

1° Fièvres des tranchées (R. Quintana) ;
2° Maladie de Weigl ;
3° Psittacose ;
4° Lymphogranulomatose maligne.

C. — *Rickettsioses locales.*

1° Trachome (R. Trachomae) ;
2° Conjonctivite des nouveau-nés et conjonctivite des piscines ;
3° Maladie de Nicolas-Favre (pour Mauro, rickettsiose).

3° Une classification, américaine celle-là, a été donnée par Zinsser en 1938.

Dans ce travail, Zinsser définit les rickettsies. Il admet l'hypothèse (étant donné l'existence de formes non pathogènes chez les arthropodes) qu'elles sont des parasites primitivement intra-cellulaires, particuliers aux insectes ou aux acariens et qui s'adapteraient secondairement aux rongeurs, puis parfois à l'homme.

En se basant sur les résultats de l'immunisation croisée, les arthropodes vecteurs, les infections expérimentales, la localisation des rickettsies chez le vertébré ou l'arthropode, les lésions anatomo-pathologiques, les réactions sérologiques avec les divers protéus et les différences observées dans les cultures, il distingue les groupes suivants :

Groupe I, *type fièvre pourprée*, comprenant :

Un virus occidental transmis par Dermacentor andersoni ;
Un virus oriental transmis par Dermacentor variabilis ;
La fièvre pourprée du Minnesota ;
Le typhus de Sao-Paulo transmis par Amblyoma cayennense ;
Fièvre boutonneuse et fièvre du Kénya transmise par Rhipicephalus sanguineus ;
Fièvre des tiques de l'Afrique du Sud transmise par Amblyoma hebræum.

Groupe II, *type Tsutsu gamushi.*

Tsutsu gamushi ou fièvre de Kédani, transmise par Trombicula akamushi ;
Typhus rural malais et fièvre de Sumatra, Trombicula très voisin : Trombicula Deliensis.

Groupe III, *type typhus.*

Typhus européen classique ;

Typhus murin, ce dernier aboutissant peut-être au typhus classique après de multiples transmissions interhumaines par poux.

Les maladies expérimentales

Classiquement, **le typhus exanthématique humain** est une maladie grave, à mortalité élevée, sévissant par épidémies massives. Le germe en est le Rickettsia Prowazeki et l'agent de transmission le pou de l'homme. La transmission héréditaire ne se fait que chez ce parasite. Le réservoir de virus est l'homme lui-même ; la persistance du virus entre deux épidémies s'expliquerait par l'existence de formes inapparentes.

Le sérum des sujets infectés présente un très fort pouvoir agglutinant vis-à-vis du Protéus X-19 (de 1/1.000 à 1/100.000), d'apparition remarquablement précoce dès le quatrième jour de la maladie, un pouvoir agglutinant encore élevé, mais moindre que le précédent pour le Protéus X-2 et un pouvoir agglutinant nul ou faible pour le Protéus X-K (Protéus de Kingsbury).

Au point de vue expérimental, les animaux réceptifs sont le singe et le cobaye.

Chez le *singe,* le chimpanzé surtout, fait une maladie analogue à celle de l'homme.

Chez le *cobaye,* au contraire, l'affection est très différente et se manifeste par une courbe fébrile en dôme, il n'y a pas d'orchite et on ne constate pas d'autre symptôme si ce n'est l'avortement des femelles pleines.

L'incubation est, en règle, toujours supérieure à 6 jours (6 à 8). Celle-ci peut être raccourcie à 24 heures dans des conditions particulières : matériel abondant et virulent, ce qui n'est réalisable que de deux façons :

inoculation de poux infectés ;

inoculation de poumons de souris, infectées par voie aérienne.

(La concentration en rickettsia est la suivante :

pou : 10, puissance 9 ;
poumons de souris : 10, puissance 12, constituant la dose infectante).

Dans ces conditions, la maladie obtenue est souvent très atypique : courte fièvre et assez souvent réaction scrotale (vaginalite et périorchite).

Les premiers passages ultérieurs fournissent aussi des aspects anormaux. Il faut une série de passages par le cobaye pour obtenir une souche normale, car au début, les caractères signalés plus haut peuvent se maintenir.

Par inoculation de sang total de malade (5 à 10 cc), prélevé aux premiers jours de la fièvre, on obtient en règle la maladie typique : fièvre sans orchite.

Lorsqu'on inocule le caillot broyé dans le péritoine, on observe assez souvent une réaction vaginale. Les cellules de Mooser sont rares, il faut de nombreux frottis et des recherches prolongées pour les trouver.

Le virus se conserve longtemps dans le cerveau du cobaye, le meilleur moment pour faire les passages et conserver une souche régulière est du 7^{me} au 10^{me} jour après l'inoculation, c'est-à-dire du 1er au 4^{me} jour de la fièvre.

Celle-ci persiste environ 7 à 8 jours et le virus se retrouve dans le cerveau du cobaye au bout de 7 à 8 jours d'apyrexie, la durée moyenne de persistance est 21 jours après l'inoculation, la durée extrême : 70 jours maximum.

La guérison du cobaye est de règle, il n'y a aucun amaigrissement notable. Le sérum de cobaye présente une agglutination variable vis-à-vis du Protéus X-19 le plus souvent négative, les lésions cérébrales sont constantes.

Chez le *rat,* on constate une maladie inapparente. On inocule simultanément un rat et un cobaye et on fait les passages de rat à rat, au moment où le cobaye a sa fièvre ; on peut ainsi réaliser un certain nombre de passages de rat à rat, pour Nicolle jusqu'à 13 passages. La maladie s'accompagne en règle d'une réaction d'agglutination pour le Protéus X-19 de 1/80^{e} à 1/500^{e} et plus.

Le virus persiste dans l'encéphale, mais assez peu longtemps : 8 à 10 jours après l'inoculation, au maximum 21 jours, jamais au

delà d'un mois. Il n'y a pas de réaction péritonéale, on ne trouve pas de cellules de Mooser dans le péritoine.

Chez le *lapin,* il s'agit également d'une maladie inapparente dans la majorité des cas avec présence d'agglutinines pour le Protéus X-19 ; les passages en série seraient possibles. Si on pratique l'inoculation par la voie pulmonaire et après refroidissement, on détermine une véritable pullulation des rickettsioses à l'intérieur des poumons (10^{14} doses infectantes dans un poumon). Si on pratique l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, on peut obtenir une iridio-cyclite avec développement de rickettsioses dans les cellules épithéliales des membranes de Descemet, puis multiplication du virus dans le sang et dans la rate, mais toujours sans manifestations générales.

Chez la *souris,* on constate, en règle, une maladie inapparente. Par inoculation intra-pulmonaire, on détermine une maladie mortelle en 3 ou quatre jours avec de très nombreuses rickettsias (10^{12} doses infectantes pour un poumon). Il s'agit là de données expérimentales récentes de P. Durand et Sparrow.

(Signalons, dès à présent, que pour la vaccination, il faut au moins 100 poux, soit 10^{9} par pou : $10 \times 10 = 100$ doses infectantes pour le cobaye. D'après P. Durand, un poumon de souris = 10 doses infectantes pour le cobaye, soit 10 doses vaccinales. Une dose vaccinale égale une énorme concentration en rickettsias : 10 doses infectantes pour le cobaye. Un cerveau de cobaye égale de 20.000 à 100.000 doses infectantes pour le cobaye, maximum).

« *Lapins et rats* font, avec le virus européen, au moins une affection inapparente qui est prouvée par l'apparition d'une réaction de Weil-Félix et par la possibilité de passages positifs ultérieurs sur des animaux réceptifs. »

Réaction de Weil-Félix chez le lapin positive. (Notion due à Weil-Félix).

Réaction de Weil-Félix chez le rat. (Notion due à Kuczinski, Kuczinski, Brandt et Blechbaum).

Rappelons, pour conclure, que les travaux modernes ont apporté également quelques modifications aux conceptions classiques sur la transmission de la maladie. Le pou conserve toujours un rôle essentiel, mais les expériences de Starzyk et de Blanc, que nous avons rapportées plus haut, comportent un enseignement qui est de nature à modifier les conceptions prophylactiques antérieures.

Le typhus murin, ou typhus endémique ou typhus à puces, qui présente des foyers endémiques en France, à Marseille, à Toulon et en Bretagne à bord des navires, est causé par Rickettsia Prowazeki muricola ou Rickettsia mooseri.

C'est essentiellement une maladie du rat transmissible occasionnellement à l'homme par les puces.

La maladie humaine est bénigne, de faible mortalité (1 à 5 % au maximum), à caractère endémique, pouvant parfois apparaître sous forme de petites épidémies localisées (épidémies de navires, de prisons, d'entrepôts, etc.), mais ne présentant jamais le caractère extensif du typhus exanthématique épidémique.

Le sérum du sujet infecté présente un pouvoir agglutinant élevé vis-à-vis du Protéus X-19 (de l'ordre de 1/200e à 1/2.000e) moindre que dans le typhus exanthématique, mais d'apparition aussi précoce, un pouvoir agglutinant un peu moins fort pour le Protéus X-2 et un pouvoir pratiquement nul pour le Protéus X-K. Les poux nourris sur l'homme et passant d'homme à homme ne peuvent intervenir dans la diffusion de la maladie.

Au point de vue expérimental, le singe, le rat et le cobaye sont réceptifs. Ces animaux font une affection que nous décrirons ci-dessous.

Le lapin et la souris sont réceptifs, mais ils font, le premier, une affection semblable dans les deux cas (Typhus humain ou typhus murin), la seconde, une maladie inapparente, donc sans intérêt.

Le *singe* fait une affection semblable à celle de l'homme.

Le *rat* constitue l'animal de choix, l'affection se caractérise par une fièvre élevée souvent suivie d'hypothermie *avec mort.* L'incubation est de 5 à 7 jours ; à l'autopsie, on constate une réaction péritonéale caractérisée par une inflammation non purulente avec exsudat séro-fibrineux. Dans les frottis péritonéaux, on constate de nombreuses cellules de Mooser. Le sérum du rat infecté présente un pouvoir agglutinant élevé vis-à-vis des rickettsias prowazeki et mooseri, moins régulier et très faible pour le Protéus X-19.

La maladie peut être modifiée par des artifices.

1° Injection intra-musculaire de benzol, huile benzolée ;

2° Irradiation préalable aux rayons X. Mooser a fourni une technique élégante pour obtenir une affection caractéristique. Elle consiste à irradier préalablement aux rayons X les rats avec une

dose unique de l'ordre de 3.000 R. L'inoculation virulente est suivie, dans ces conditions, d'une affection toujours sévère. Le rat meurt assez souvent avec de la fièvre ou en hypothermie, vers le 4me jour. Qu'il soit mort à cette date ou qu'on l'ait sacrifié, on trouve alors en abondance sur les frottis péritonéaux des cellules endothéliales bourrées de rickettsias et des rickettsias intra-cellulaires. On dispose ainsi d'un moyen excellent d'identification rapide du typhus murin dont nous proposons l'utilisation de la façon suivante : on prélève aseptiquement 20 cc de sang du malade en pleine période fébrile et le plus près possible du début de l'affection ; on inocule le caillot, broyé aseptiquement, dans le péritoine de rats blancs préalablement irradiés par les rayons X à 3.000 R. ; on sacrifie ces animaux vers le 4me jour, à moins qu'ils ne soient morts dans un délai plus court ; on fait des frottis d'exsudats péritonéaux que l'on colore par la méthode de Macchiavello. On peut ainsi mettre en évidence de très nombreuses cellules de Mooser avec rickettsias apparaissant en rouge sur fond bleu.

Les passages en série sont faciles et la maladie conserve ses caractères.

La persistance du virus dans l'encéphale est très longue, plus d'un mois très facilement et jusqu'à trois mois et plus.

Le sérum contient des agglutinines pour X-19 le plus souvent, mais parfois celles-ci peuvent manquer.

Le lapin présente une maladie inapparente avec agglutination pour le Protéus X-19.

La *souris* donne divers types de maladies avec le virus murin. Laigret a isolé une souche paralysogène pour la souris et orchitogène pour le cobaye. Par voie pulmonaire on obtient chez ces deux derniers animaux une réaction analogue à celle obtenue avec le virus historique. Nous reviendrons d'ailleurs sur ces travaux en décrivant les méthodes vaccinales de Laigret et de Castaneda.

Le *cobaye* est aussi réceptif au virus murin. En inoculation sous-cutanée, il fait une maladie analogue à celle que l'on observe avec le typhus exanthématique historique. Par inoculation intra-péritonéale, par contre, on obtient chez le cobaye mâle une affection qui présente certaines particularités : l'incubation est souvent plus courte qu'avec le virus historique, souvent inférieure à 6 jours lorsqu'on inocule le sang d'un malade, raccourcie encore si on emploie du matériel très virulent : souches pulmonaires ou déjec-

tions de puces infectées. Mais surtout, au moment où se produit la fièvre (en général), apparaît une réaction particulière consistant en une vaginalite intense, avec péri-orchite et volumineux œdème scrotal (cette réaction s'obtient habituellement avec la simple inoculation de sang de malade), elle est la traduction d'une péritonite qui s'extériorise de cette manière, chez le cobaye, par suite d'une communication normale entre la cavité péritonéale et la cavité vaginale ; on peut normalement, chez cet animal, faire rentrer sans peine les testicules de la seconde dans la première, cette migration devient impossible en cas de vaginalite rickettsienne.

La durée de conservation du virus dans le cerveau est analogue à celle donnée pour le typhus historique, pour certains les lésions cérébrales seraient absentes, ce qui est discuté. Il existe d'une manière variable des agglutinines dans le sang pour le Protéus X-19.

A l'autopsie, on trouve sur les frottis faits avec l'exsudat de cette vaginalité des cellules endothéliales bourrées de rickettsias (ceci chez deux au moins sur trois des animaux inoculés qui ont été sacrifiés au début de la maladie, dès l'orchite). Ces cellules, dites cellules de Mooser, s'observent, mais ne sont pas très nombreuses et il faut savoir les rechercher avec patience sur de nombreux frottis ; à ce point de vue, l'exsudat péritonéal des rats irradiés, puis infectés, fournit des préparations beaucoup plus démonstratives.

L'ensemble de ces symptômes : vaginalite intense avec œdème scrotal, cellules endothéliales bourrées de rickettsias, constitue le signe de Neill-Mooser.

Cette réaction a eu le mérite de permettre, au point de vue historique, la séparation du typhus murin d'avec le typhus exanthématique humain et l'école américaine lui a attaché une grande importance ; pour elle, les virus entrent dans deux catégories : virus orchitiques et virus non orchitiques, distinction qui correspond en général aux faits, dans les conditions techniques précises où l'on se place alors, c'est-à-dire lorsqu'on observe la maladie provoquée chez le cobaye par inoculation intra-péritonéale de sang total prélevé chez le malade aux premiers jours de la fièvre ; dans ces conditions, en effet, le virus murin provoque fièvre et péri-orchite, le virus historique la fièvre seulement. Dans ces limites, la réaction de Neill-Mooser conserve une valeur certaine et permet de différencier les formes typiques de ces deux virus. Mais les faits expérimentaux connus depuis lors ont diminué sa valeur en montrant que *le pouvoir orchitogène n'était pas spécifique* du virus

murin, on peut l'obtenir avec le virus historique, comme l'ont montré récemment Giroud et Panthier, à condition d'inoculer une quantité suffisante de rickettsias, soit comme nous l'avons montré plus haut, en utilisant des souches pulmonaires, broyat de poux infectés, caillot de sang virulent de typhus humain lorsque parallèlement à l'inoculation des rickettsias on injecte des substances irritantes stériles : injections répétées de globules de lapin.

On peut également l'obtenir avec d'autres rickettsias : fièvre pourprée, fièvre boutonneuse, fièvre fluviale du Japon, etc... *Le pouvoir orchitogène n'est pas constant,* dans certains cas, avec des virus murins authentiques, il n'apparaît pas ; Zinsser, Castaneda et les chercheurs américains l'ont noté, avec les virus isolés à Mexico. Il faut souvent plusieurs passages pour que le pouvoir orchitogène apparaisse ; la maladie du cobaye se traduit alors seulement par de la fièvre. En somme, pour les formes atypiques du virus de l'une ou de l'autre forme, il convient de préciser davantage les caractères des virus isolés.

C'est d'ailleurs pourquoi il est recommandé, lorsqu'on veut le mettre en évidence à partir du sang de malades atteints de typhus murin, de ne pas inoculer directement le sang virulent au cobaye, mais de faire une première inoculation au rat. On sacrifie ce dernier en pleine fièvre et on inocule son cerveau au cobaye mâle par voie intra-péritonéale, la disposition anatomique spéciale de la vaginale de cet animal a pour conséquence le dépôt au point déclive, du matériel virulent qui, s'il est en quantité suffisante, provoque alors une inflammation très intense de la vaginale ; c'est ici le cas, parce que, au cours de ce passage, on a provoqué une multiplication considérable de rickettsias chez le rat.

C'est pourquoi nous estimons que la différenciation entre typhus exanthématique et typhus murin ne doit pas être recherchée par l'inoculation au cobaye, mais par l'inoculation au rat. C'est la réceptivité de ce dernier au virus endémique qui le caractérise. Et pour obtenir un signe plus démonstratif, nous proposons l'inoculation du sang suspect à un rat préalablement irradié à 3.000 R. Cette technique permet, en effet, non seulement de constater la réceptivité du rat au virus suspect, mais encore d'obtenir des préparations rickettsiennes très nettes sur les frottis péritonéaux.

Le *chien,* le *porc,* le *spermophile* sont réceptifs au virus murin, mais leur utilisation n'est pas habituelle au laboratoire et nous ne les citons que pour mémoire.

Conclusion de cette étude expérimentale

Telles sont les caractéristiques du typhus murin et du typhus exanthématique qu'il était indispensable de rappeler. Nous en ajouterons une autre d'importance capitale pour le sujet qui nous intéresse : *l'existence d'une immunité croisée entre les deux affections.*

L'animal qui a présenté un typhus historique est vacciné contre le typhus murin et réciproquement. Chez l'homme, l'observation et l'expérience ont établi ce fait avec la même certitude.

Quels que soient les rapports entre le typhus historique et le typhus murin, l'existence de l'immunité croisée entre ces deux affections ne fait aucun doute. C'est sur elle que repose le principe de la vaccination contre le typhus historique par le virus murin vivant.

Nous passerons successivement en revue les principales méthodes vaccinales et nous donnerons chaque fois des indications assez brèves sur la manière de préparer les vaccins. Ces détails techniques sont reproduits d'après les publications originales des divers auteurs.

Dans cette étude sur la nature de l'immunité dans le typhus exanthématique, nous retiendrons la conclusion suivante, à savoir que l'accord n'est pas fait entre les différents auteurs. Les arguments invoqués en faveur de l'existence d'un état de prémunition dans le typhus exanthématique peuvent être interprétés aussi dans l'hypothèse contraire d'une immunité vraie. Même si l'état de résistance qui suit une première atteinte de typhus exanthématique présente certains des caractères de l'état de prémunition, il ne les offre pas tous et en particulier, contrairement à ce qu'on observe dans les vraies maladies à prémunition, il est possible d'obtenir un état d'immunité ou de résistance avec des vaccins constitués par des germes tués.

C'est ce dernier point seul qui nous intéresse ici.

Aussi, envisagerons-nous successivement :

— les vaccins utilisant les virus vivants ;

— les vaccins utilisant des germes morts.

CHAPITRE III

LES METHODES VACCINALES

METHODES UTILISANT LES VIRUS VIVANTS

1°) Procédé de G. Blanc et Baltazard (Maroc)

A) Première méthode : virus murin vivant (organes de cobayes infectés) 1934.

Le virus employé est un virus murin isolé à Casablanca et désigné sous le nom de souche T. M. C. III. Cette souche est entretenue par passages sur cobayes mâles par injection intra-péritonéale d'un broyat de rate, de vaginales et de capsules surrénales.

Le matériel employé pour la préparation du vaccin est constitué par un broyat analogue : rate, vaginales de cobayes infectés. Les organes sont prélevés chez l'animal en pleine réaction fébrile et au moment où il présente une vaginalite intense, en général vers le 6ème jour. On effectue un filtrage grossier sur tarlatane. On emploie pour l'immunisation une dilution au 1.000e, c'est-à-dire un lot d'organes dilué dans 1.000 cc d'eau physiologique. On peut également, suivant la virulence, faire des dilutions au 1/2.000e et au 1/3.000e.

Le virus est atténué par la bile, en additionnant à l'émulsion précédente au moment de l'emploi, 1/20e de bile stérile.

Les modifications que subit le virus sous l'influence de la bile ont été étudiées par G. Blanc. En inoculation intra-péritonéale, le virus bilié provoque toujours l'infection de l'animal. En inoculation sous-cutanée, par contre, il ne donne plus la réaction nodulaire décrite par Mooser et par Baltazard. D'après Blanc, il ne s'agit pas d'une simple destruction partielle, ni d'une atténuation au sens ordinaire du mot, car l'inoculation intra-péritonéale provoque toujours, chez le cobaye, une infection typique. Le virus isolé à partir de ce cobaye montre, dans les passages ultérieurs, les

mêmes caractéristiques qu'un virus pur. Il ne s'agit donc pas d'une modification profonde analogue à celle qui a été obtenue par Pasteur pour le virus rabique. Pour de nombreux auteurs, Ronsse et Mosing en particulier, le virus bilié est simplement un virus partiellement détruit. Blanc repousse cette interprétation, mais ne donne qu'une explication insuffisante de la nature spéciale de la transformation subie par le virus murin sous l'influence de la bile.

Les doses à employer sont de 1 cc pour les adultes, de 1/2 cc pour les enfants de 8 à 15 ans, de 1/4 de cc. pour ceux de 1 à 8 ans. L'injection se fait par voie intra-musculaire, au niveau du deltoïde.

Le principal inconvénient de cette méthode vaccinale, c'est que la préparation de l'émulsion virulente ne peut être faite que par des équipes spécialisées. De plus, le vaccin ne peut être ni stocké, ni conservé. Enfin, son activité ne peut pas être dosée. Son efficacité est variable en conséquence. Les réactions vaccinales relativement rares chez les indigènes de l'Afrique du Nord, sont au contraire fréquentes chez les Européens. Nous avons tenu à donner les détails ci-dessus, parce que cette méthode a été appliquée lors de l'épidémie marocaine de 1937-1938, sur une grande échelle, et que de nombreux documents statistiques ont été publiés à son sujet.

Les inconvénients précédents n'avaient pas échappé à Blanc, qui a modifié, par la suite, les conditions de préparation du vaccin.

B) Deuxième méthode : virus murin vivant (virus sec de déjections de puces infectées), 1938.

La base expérimentale de cette méthode est l'existence du virus murin dans les déjections de puces sur un animal infecté. Dyer et ses collaborateurs, puis Blanc et Baltazard, ont étudié le virus de ces déjections. Ils ont établi leur haut pouvoir infectant et sa longue conservation à l'abri de l'humidité. La destruction, par contre, est rapide en milieu aqueux.

« La préparation de ce vaccin nécessite des élevages importants de puces du rat (xenopsylla cheopis). On dispose, à cet effet, des cuves de granit porcelainé avec du son dans le fond. On utilise deux séries de cuves. Les unes servent à l'élevage des puces neuves, les autres à la récolte du virus. Dans une cuve contenant environ 50.000 puces neuves, c'est-à-dire n'ayant jamais piqué, ont met deux rats blancs (aux incivives inférieures coupées) et inoculés 48 heures auparavant avec du virus murin (souche T. M. C. III). Ces

rats meurent ou sont sacrifiés au bout de 48 heures. Les cadavres sont débarrassés de leurs puces et incinérés. On met dans la cuve deux autres rats inoculés dans les mêmes conditions, et on renouvelle cette opération plusieurs fois de suite.

Dès la fin de la deuxième semaine, on peut considérer que toutes les puces sont infectées. On procède alors à la récolte du virus. Toutes les 48 heures, les rats sortant de la cuve sont épilés. Les poils englués de déjections de puces sont mis au dessiccateur sous le vide en présence de Cl^2 anhydride. Le lendemain, les déjections desséchées sont séparées des poils par tamisage sur des soies à bluter de calibre décroissant. Aussitôt récoltées, elles sont réparties en ampoules scellées sous le vide (vide à 1/100e de mm. de mercure). Tous les 15 jours, les puces infectées sont transférées dans une autre cuve, pour éviter l'éclosion de puces neuves, nées de leur ponte. »

Une cuve permet de recueillir environ 10 grammes de déjections en 30 à 40 récoltes. Par la suite, les puces vont décroissant. Blanc, à l'Institut Pasteur de Casablanca, peut ainsi produire, en cas de besoin, 40 grammes de virus sec par mois.

La conservation de ce vaccin est longue, déjà à la température ordinaire. A + 4° et à l'obscurité, elle est considérable, de l'ordre de plusieurs années.

En dehors de ces observations techniques, le principe de la vaccination est le même que dans la méthode initiale. L'atténuation du virus est obtenue par la bile.

Ce vaccin, dont la conservation et le transport sont faciles, a, de plus, l'avantage sur le précédent, de pouvoir être titré. La titration n'est possible d'ailleurs que par un procédé indirect, dont le principe est le suivant :

Les puces, une fois infectées, le restent toute leur vie. Si on nourrit ces parasites uniquement avec des animaux infectés, il se produit une réinfection permanente et le nombre de germes éliminés dans leurs déjections par ces parasites finit par être à peu près constant. On peut alors mélanger les déjections d'un grand nombre de parasites et titrer l'activité de ce mélange, dont la dose infectante pourra être ainsi déterminée pondéralement.

Le pouvoir infectant varie peu, en moyenne. Pour obtenir chez le cobaye une infection régulière, il faut 10 mg. de crottes de puces. Avec 1 mg. on obtient seulement une infection irrégulière. Pour l'homme, avec 1/100e de mg., on réalise une infection régu-

lière et constante. Avec 1/1.000e de mg., les résultats sont irréguliers.

Notons en passant, l'énorme différence de réceptivité, puisque pour un cobaye de poids moyen de 250 grammes, il faut 1.000 fois plus de virus que pour un homme de poids moyen 70 kg. On comprend, en présence de ce fait, les difficultés que présente l'expérimentation et la quasi-impossibilité d'effectuer des dosages de virus applicables à l'homme, d'après le pouvoir infectant pour le cobaye.

Le vaccin est présenté en ampoules scellées, contenant chacune 1 mg. de déjections de puces. Elles sont accompagnées de flacons-canettes contenant chacun 100 cc de la solution suivante, de pH 7,5 :

$PO^4\ Na^2$ cristallisé	17,31 gr.
HCl normal	8 cc
Eau q. s. pour	1.000 cc
Bile de bœuf stérile	6,66 cc

On dissout le contenu de l'ampoule dans quelques cc de la solution. On aspire le liquide ainsi obtenu et on le verse dans le flacon. On réalise ainsi une dilution du contenu de l'ampoule au 1/100e et cette émulsion se trouve biliée à 1/150e.

On injecte 1 cc de la préparation précédente, soit 1/1.000e de milligramme de déjections de puces infectées. Une fois préparée, l'émulsion doit être utilisée immédiatement, sa conservation ne dépassant pas alors quelques heures.

Technique de préparation de l'excipient : La composition du milieu salin est la suivante :

Phosphate disodique cristallisé .... ($PO^4\ Na^2\ H + 12H^2O$)	17 gr. 91
(ou phosphate disodique anhydre : $PO^4\ Na^2\ H$)	7 gr. 16
Acide chlorhydrique normal	8 cc
Eau distillée	1.000 cc

« Le phosphate disodique est dissout à chaud dans 500 cc d'eau distillée passé au papier filtre pour éliminer les impuretés. Les 8 cc d'acide chlorhydrique sont, d'autre part, étendus à 500 cc avec de l'eau distillée. Les deux 1/2 litres sont ensuite mélangés. Le pH a une valeur constante qui est de 7,5. Cette solution très stable peut être conservée indéfiniment. »

La préparation de la bile de bœuf se fait de la façon suivante :

« Aussitôt après l'abattage, une ligature est posée au col de la vésicule biliaire et le canal cystique tranché d'un coup de couteau. Les vésicules prélevées sont apportées au laboratoire et leur contenu (150 cc par vésicule environ) vidé dans un pot à lait émaillé. Celui-ci est mis à l'autoclave 1 heure à 120° pour précipitation. Filtration sur papier Laurent humide. Répartition en ampoules de 20 cc. Stérilisation à l'autoclave 45 minutes à 115° seulement, pour éviter une nouvelle précipitation ; la bile doit rester parfaitement limpide dans les ampoules. Ces ampoules sont conservées à l'obscurité. Il peut arriver que la bile se décolore et précipite à nouveau ; elle doit alors être rejetée.

L'adjonction de bile à la solution tampon au taux de 1/150e est faite de la façon suivante : à 3 litres de solution tampon, on ajoute le contenu d'une ampoule de bile (20 cc). Le mélange est agité et réparti en ampoules ou en flacons-canettes (selon le conditionnement adopté) préalablement stérilisées au four Pasteur. Ampoules et flacons sont fermés, puis portés à l'autoclave à 110°, pendant 45 minutes.

L'excipient bilié, ainsi stérilisé, peut être conservé fort longtemps ; il est cependant préférable de ne le préparer qu'au fur et à mesure des besoins. »

Comme on le voit, d'après les indications précédentes, l'excipient une fois bilié peut s'altérer à la longue ; mais sa durée de conservation n'est pas nettement précisée par G. Blanc.

2°) **Procédé de Laigret, Nicolle et Laigret, Laigret et Durand**

A) Méthode : *virus murin vivant* (cerveau de cobaye ou de rat plus enrobage), *Laigret et Nicolle,* 1936.

Le virus employé est un virus murin isolé en Tunisie. Le matériel est constitué par le cerveau de rat et de cobaye infectés. L'atténuation du virus est assurée par dessiccation et enrobage dans du jaune d'œuf. La résorption du virus est ainsi ralentie lors de l'inoculation. Les réactions vaccinales sont moins vives et l'immunisation s'établit avec lenteur, mais solidité.

La conservation du vaccin est de 1 mois à — 15° et de 24 heures seulement à la température ordinaire.

Au moment de l'emploi, la préparation précédente (cerveaux desséchés de rats et de cobayes enrobés dans du jaune d'œuf) est

émulsionnée dans de l'huile d'olive stérile. On pratique 3 injections : la première de 1/200e de cerveau de cobaye, la deuxième de 1/200e de cerveau de rat, plus virulent que celui de cobaye, et la troisième de 1/50e de cerveau de rat.

Les réactions vaccinales seraient insignifiantes. Cette méthode apparaît comme une modification de la méthode de G. Blanc. La préparation du vaccin est difficile et son titrage impossible.

C'est en raison de ces inconvénients qu'elle a été abandonnée par son auteur, qui a mis au point une deuxième méthode.

B) Méthode : *virus murin vivant* (cerveau de souris + enrobage), *Laigret et P. Durand,* 1939. Voie sous-cutanée.

Par une série de passages, Laigret a exalté la virulence de deux souches de virus murin, la souche Tunis-Port et la souche Tunis-Marché. Ces souches de virus provoquent, après ces passages, une paralysie mortelle chez la souris, après une incubation de 2 à 7 jours. La sensibilité de la souris à ce virus est très élevée : 1/10.000.000e de cerveau de souris est encore infectant. Si les passages de cerveau à cerveau chez la souris exaltent la virulence, le passage cerveau-péritoine la fixe à une valeur moyenne. On arrive ainsi à obtenir des cerveaux contenant 10.000 unités infectantes pour la souris.

La conservation est, après dessiccation, de 95 jours au frigorifique, et de 7 jours à la température ordinaire. En émulsion dans l'eau physiologique, la conservation est encore longue : de 15 jours à 5°.

Le titrage est facile, étant donné la réceptivité de la souris. On pratique des inoculations sériées aux souris, suivant un protocole analogue à celui employé pour le titrage du vaccin contre la fièvre jaune.

Le mode d'emploi a varié. Au début, le virus de souris desséché était mis, au moment de l'emploi, en suspension dans de l'huile stérile. Puis Laigret a abandonné la suspension huileuse. Le virus, desséché et enrobé dans du jaune d'œuf, est repris en suspension aqueuse. Cette suspension doit être préparée extemporanément.

La vaccination se fait en un ou plusieurs temps. La vaccination en un temps est applicable aux sujets partiellement réfractaires : indigènes du bled des pays d'endémie. On injecte 10 unités-souris en une seule fois.

La vaccination en plusieurs temps est nécessaire pour les sujets plus réceptifs : Européens et indigènes urbanisés. Son principe est en réalité différent. On utilise comme premier vaccin des cerveaux de souris de passages intra-cérébraux, très riches en rickettsias, qui sont exposés à l'étuve. Il est ainsi inactivé, ce qui est contrôlé biologiquement. Ce premier vaccin est insuffisant pour protéger contre le typhus exanthématique, mais il prépare l'organisme à une deuxième inoculation. Le deuxième vaccin est constitué par une unité-souris, le troisième par 10 unités-souris.

L'intervalle entre les injections doit être de une semaine entre le premier et le deuxième vaccin, de trois semaines entre le deuxième et le troisième.

Laigret a modifié, encore récemment, son procédé de vaccination. Voici les détails techniques récents qu'il a fourni à son sujet (*Soc. de Path. Exot.*, 8 oct. 1941. *Bull. de Soc. Exot.*, 1941, n^{os} 8-10, p. 183) :

« Le virus paralysigène a été obtenu à partir de deux souches tunisiennes de virus murin. On broie ensemble cerveau et vaginale d'un rat de passage sacrifié au moment de la fièvre ». On met en suspension dans 15 cc d'eau physiologique. On inocule la souris par voie péritonéale (0 cc 5 de l'émulsion précédente). Pour les premiers passages, où l'infection reste inapparente, on sacrifie les souris vers le 10^{me} ou 12^{me} jour. On prélève les cerveaux que l'on inocule par voie péritonéale à de nouvelles souris.

A partir du 4^{me} passage, le virus est adapté en général. Il provoque alors, après une incubation de 5 à 6 jours, des troubles de l'équilibre et des paralysies, assez souvent même des crises convulsives. L'évolution de ces accidents est rapide : mort en 12 heures environ.

A l'autopsie, l'exsudat péritonéal montre de très nombreuses rickettsias. Le cerveau des souris est très virulent. Il paralyse la souris à la dilution 10, parfois 100.

Inoculés aux cobayes et aux rats par voie péritonéale, les cerveaux provoquent, au début des passages, des infections sévères et caractéristiques : fièvre élevée, orchites volumineuses avec nombreuses rickettsias, parfois même paralysie du rat.

Mais, après s'être maintenue pendant une dizaine de passages sur souris, cette virulence baisse, alors que le pouvoir paralysigène demeure inchangé.

Au début, Laigret utilisait le virus à cette période d'adaptation.

Mais ayant constaté que cette baisse du pouvoir pathogène pour le cobaye et le rat annonce une baisse du pouvoir antigénique qui se manifeste au cours des passages ultérieurs, il cherche à stabiliser le virus.

Pour cela, après 10 passages paralysigènes de souris à souris, on inocule avec le cerveau de souris, des souris et des rats. On prélève le cerveau de souris lors de la paralysie, le cerveau du rat lors de la fièvre et on mélange les deux pour le passage suivant sur souris.

On fait ensuite 10 passages sur souris et on renouvelle alors la « régénération » par passage sur rat.

Cette technique, qui comporte 10 passages exclusifs sur souris, plus un passage mixte rat-souris, maintient à la souche un haut pouvoir paralysigène, typhogène et immunisant.

Le virus subit, pour être transformé en vaccin, une atténuation importante par dessiccation. Le cerveau de souris injecté frais provoque la paralysie de la souris, la fièvre du rat suivie d'immunité, la fièvre et l'orchite du cobaye suivis aussi d'immunité. Chez ces trois animaux, on observe de nombreuses rickettsias dans l'exsudat péritonéal. Chez le rat et le cobaye, il ne réalise qu'une infection inapparente. La réalité de cette infection inapparente du rat est établie par l'inoculation d'épreuve qui les montre résistants à l'injection d'un virus murin ordinaire et par prélèvements du cerveau qui, inoculé à des souris et à des rats, permet de récupérer, après deux ou trois passages croisés (rats-souris), un virus présentant les caractères du virus de départ.

La fabrication du vaccin demande peu de matériel infectant. Pour 1.000 doses, un cerveau de souris paralysée est broyé avec 12 gr. 50 d'un mélange de phosphates (phosphate de soude anhydre 10 parties, phosphate monopotassique 1 partie), et avec 40 cc de jaune d'œuf stérile. La mixture ainsi obtenue est placée au dessiccateur à vide garni de chlorure de calcium fondu. On fait le vide et on laisse 48 heures à la glacière (+ 5° environ). Le produit desséché est rebroyé et passé sur un tamis stérile. La poudre est répartie dans 5 tubes que l'on bouche au caoutchouc et que l'on conserve au frigorifique. Chaque tube contient 200 doses vaccinales.

Les poudres provenant des divers animaux sont mélangées pour égaliser la virulence. On les répartit ensuite en ampoules de 1, 2, 5, 10 doses à l'aide d'une petite mesure jaugée de 0 gr. 05.

Le vaccin est ainsi présenté en tubes de 10 tablettes de 20 doses chacune.

La dose vaccinale est de 0 gr. 05 centigrammes. La virulence est contrôlée par titrage. On dilue deux doses (0 gr. 10) dans 10 cc d'eau physiologique et on fait des dilutions au 1/10e et au 1/100e de cette suspension initiale.

Chaque dilution est inoculée au moins à deux souris, à la dose de 0 cc 5 par voie péritonéale. Les deux premières dilutions, pouvant provoquer la paralysie de la souris, la troisième doit se montrer inactive.

Ce résultat correspond à la virulence de la souche obtenue par Laigret, soit environ 100.000 unités par cerveau de souris. La virulence du vaccin est de 100 unités par dose. Un contrôle complémentaire est effectué sur l'homme. 20 doses sont confiées à un médecin examinateur qui se rend compte des incidents survenus.

La conservation du vaccin est de 3 mois à — 15° ; de 10 à 15 jours à 20°-22°. Ce délai à la température ordinaire est suffisant pour permettre le transport.

Le mode d'emploi du vaccin est le suivant . on met la quantité de poudre correspondant à une dose (0 gr. 05 en moyenne) en suspension dans 1 cc d'eau distillée. L'inoculation est à faire de préférence à la face externe du bras. Chez l'indigène nord-africain, la vaccination se fait en un seul temps. Chez l'Européen, il vaut mieux la faire en deux temps. On injecte la première fois 1/4 ou 1/5 de dose, puis 20 jours après la dose entière. Même chez l'Européen, Laigret a pu réaliser la vaccination en un temps sans incident.

Il a pu, par ailleurs, employer, au lieu des vaccins à 100 unités par dose, des vaccins à 1.000 unités par dose qui se sont aussi révélés inoffensifs.

Laigret a fait par ce procédé 220.000 vaccinations sans aucun cas de typhus murin vaccinal.

L'immunité obtenue serait excellente. Il n'y aurait eu pratiquement aucun cas de typhus chez les vaccinés ou au maximum 0,5 p. 1.000.

C) Méthode de Laigret : *vaccination par voie dermique* (1940), ou plus exactement.

Laigret a adapté pour la vaccination contre le typhus par son virus paralysigène de souris, la technique d'inoculation intra-dermique utilisée pour la variole et la fièvre jaune.

Il faut employer une suspension vaccinale plus concentrée, telle que chaque goutte contienne 2. 000 unités-souris (soit 20 fois la dose inoculée par voie sous-cutanée).

Voici les détails qu'il donne sur ce mode d'inoculation :

« On dépose sur la peau du bras une gouttelette de vaccin. On applique ensuite sur la surface ainsi ensemencée la pointe d'une aiguille à coudre ordinaire. L'aiguille est appliquée à plat, tangentiellement aux téguments. Cinq à six fois de suite, on appuie et on relève la pointe de l'aiguille, de manière qu'à chaque remontée, elle accroche légèrement la peau sous-jacente. Il en résulte autant de petites excoriations, autour desquelles les capillaires congestionnés forment, après quelques minutes, une tache rouge. »

Les réactions locales après vaccination restent discrètes et consistent en petites élevures rouges qui persistent 3 jours. Il n'y a pas de réactions générales.

Cette technique simple a l'inconvénient de nécessiter une dépense beaucoup plus considérable en vaccin.

Il faut, en effet, admettre, d'après Laigret, que les 9/10^{e} de la quantité déposée sur la peau pour réaliser cette vaccination, sont perdus.

Aussi, considère-t-il cette méthode davantage comme un essai intéressant que comme une technique pratique d'avenir.

3°) **Méthode d'H. Sparrow et P. Mareschal**

Tunis, 1937 (*Intestins de poux inoculés avec virus murin. Voie nasale*).

H. Sparrow, qui en 1935, réussit à cultiver le virus murin sur poux, suivant la méthode utilisée par Weigl pour le virus épidémique, a utilisé cette source de virus pour mettre au point une nouvelle méthode vaccinale. Avec P. Mareschal, elle étudie les conditions de l'inoculation à l'homme du virus murin. Deux facteurs influencent principalement la gravité de la maladie conférée à l'homme : la quantité de virus inoculée et la voie d'introduction. Par voie sous-cutanée, de faibles doses n'entraînent aucune maladie inapparente, ni apparente. Les sujets ont une réaction de Weil-Félix négative et ne présentent aucune immunisation. Ils réagissent comme les témoins à l'infection d'épreuve.

Avec 1/100e d'intestin de pou ou un intestin (ce qui représente des doses massives) l'homme fait, soit un typhus inapparent, soit un typhus murin d'allure bénigne, aux Weil-Félix positifs et immunité consécutive.

L'inoculation par voie conjonctivale, en instillation, se montre moins virulente. Il faut, pour obtenir l'immunité, employer 1/10e d'intestin de pou ou un intestin entier.

Les variations individuelles de réceptivité chez l'homme sont assez prononcées. Le rat montre une sensibilité plus grande que l'homme au virus murin. La plus petite dose de virus murin capable d'infecter l'homme, inoculée au rat, l'infecte sûrement. Il en résulte que l'on peut doser l'activité d'un virus murin vis-à-vis de l'homme en utilisant le rat comme animal réactif.

Ce mode de vaccination est resté au stade expérimental. Il n'a pas encore, à notre connaissance, été appliqué sur une grande échelle.

4°) **Autres méthodes utilisant des virus vivants**

A) Méthode de Combiesco (1937) :

L'auteur prépare son vaccin avec des cerveaux, surrénales et rates de cobayes infectés de virus épidémique, enrobés dans la lanoline, puis l'huile d'olive. Les cobayes ayant reçu 2 ou 3 injections de vaccin résistent à 20-30 doses infectantes.

1.500 individus furent vaccinés sans incidents, mais ils ne furent pas éprouvés au point de vue immunité.

Balteanu et Constantinesco ont montré que l'enrobage dans l'huile d'olive présente une action virulicide. Si la destruction du virus est complète, le vaccin ne détermine aucune immunité, ni aucun incident. Mais elle peut être incomplète, et l'inoculation à l'homme provoque alors soit un typhus authentique, soit une infection inapparente suivie d'immunité. Dans ces cas, cette méthode est à proscrire dans les collectivités non épouillées, car les sujets ainsi inoculés peuvent devenir des sources d'infection et contribuer à diffuser la maladie.

ETUDE CRITIQUE DE CES METHODES VACCINALES

Les méthodes utilisant les virus-vaccins vivants présentent des dangers individuels et collectifs.

Le danger individuel consiste dans le développement, après l'inoculation vaccinale, d'un typhus murin atténué ou non. Notons,

à ce sujet, l'imprécision qui, dans de nombreuses publications, entoure la nature des réactions vaccinales. Trop souvent, semble-t-il, ce mot de « réactions vaccinales », n'est qu'un euphémisme pour désigner un authentique typhus murin. En règle, cette affection est bénigne. Mais la possibilité d'un grand nombre de « réactions vaccinales » de ce type rend ces méthodes souvent dangereuses, surtout pour l'Européen, qui est plus réceptif que l'indigène nord-africain. Ce titrage empirique de ces vaccins adapté à la population des pays d'endémie, ne s'appliquera pas lorsqu'on vaccinera des hommes d'autre race, sous d'autres climats. De multiples exemples seraient à citer, dont les auteurs mêmes des différentes méthodes vaccinales sont obligés de convenir. Tant en Tunisie qu'au Maroc, la vaccination par virus vivant des Européens, a toujours réservé, en cette matière, de sérieuses surprises, tout au moins au début de son application.

Le danger collectif réside dans la possibilité de créer des foyers virulents de typhus murin. Blanc estime que l'expérience des vaccinations effectuées au Maroc et au Chili permet d'affirmer que ce danger n'existe pas.

Nous pensons qu'il convient de faire des réserves à ce sujet. Nous connaissons mal les possibilités évolutives de ces différents virus ; nous ne pouvons pas affirmer que, par suite des passages successifs d'homme à homme par l'intermédiaire des puces ou des poux (passages possibles en cas de typhus murins vaccinaux très nombreux), le virus murin n'acquerrait pas une virulence redoutable. Il semble bien qu'en certaines régions, au Mexique en particulier, le typhus murin puisse apparaître en foyers épidémiques. Si ce danger n'est pas très considérable en pays d'endémie, il n'est pas négligeable dans les régions où le typhus n'existe pas. C'est pourquoi, il faut certainement faire une différence, comme le recommande le rapport de 1937 de la S. D. N., entre ces deux catégories de pays pour le choix d'une méthode vaccinale.

Ces typhus murins vaccinaux sont tous d'ailleurs sous la dépendance de l'impossibilité habituelle de dosage précis du virus. La grande différence de réceptivité entre les animaux et l'homme, explique cette lacune. Des travaux récents de l'Institut Pasteur permettront peut-être de résoudre ce problème, par l'emploi comme animal d'essai, du mouton. La méthode actuellement employée par Laigret semble aussi échapper à cette critique.

En plus, aucune des méthodes de vaccination par virus vivant

préconisées jusqu'à ce jour, ne semble avoir réalisé une véritable atténuation du virus murin. Blanc lui-même, reconnaît que le virus bilié reprend son caractère de virus normal après un seul passage sur cobaye. Il résulte de ce fait que de très nombreux auteurs estiment que les différents procédés « d'atténuation » : action de la bile, enrobage dans le jaune d'œuf, enrobage dans la lanoline, réalisent seulement une diminution de la quantité de virus. Lors de la vaccination par ces virus ainsi « atténués », trois éventualités seraient possibles :

1°) Ou bien le virus a entièrement disparu ou ne subsiste qu'en quantité si faible qu'il est complètement détruit par l'organisme. Dans ce cas, il ne provoque ni infection apparente, ni immunité.

2°) Ou bien il est en quantité trop grande et provoque alors un typhus murin.

3°) Ou bien il détermine une infection inapparente, chose rarement réalisée. La dose nécessaire pour la provoquer est, en effet, une dose limite, variable chez les différents individus et variable aussi avec la virulence du germe.

Dans la méthode de Laigret actuelle, la souche paralysigène semble cependant présenter, après dessiccation, une atténuation plus importante de virulence. Il faut, en effet, plusieurs passages successifs sur rats et souris pour lui rendre sa virulence primitive. Elle peut cependant la retrouver intégralement ; l'atténuation n'est donc pas absolument « fixée ».

De ces considérations il ressort, nous semble-t-il, que les méthodes de vaccination par virus vivant, si elles ont rendu de sérieux services dans les régions d'endémie, ne paraissent pas pouvoir être utilisées sans réserve, dans des régions indemnes de typhus. Par contre, les virus vaccins vivants présentent un avantage sérieux en ce qui concerne la durée de l'immunité.

L'immunité provoquée contre le typhus historique ou murin par une infection murine véritable dure au moins cinq ans (Blanc et Baltazard).

L'infection inapparente donnerait une aussi bonne immunité. Les auteurs en concluent que des vaccinations avec virus bilié répétées régulièrement, devraient amener la disparition rapide des épidémies.

LES METHODES VACCINALES UTILISANT LES VIRUS TUES

1° **Le vaccin de Weigl :** Pologne, 1920. Intestins de poux infectés avec virus humain.

Le vaccin de Weigl utilise le virus des poux infectés.

On inocule à ces parasites, par voie nasale, une émulsion de rickettsias. Cette émulsion est obtenue, soit à partir de l'intestin d'un pou infecté, soit à partir des organes d'animaux inoculés, soit à partir du sang d'un malade atteint de typhus. Le sang du typhique, prélevé à une certaine période, permet d'infecter avec succès 900 poux avec 1 cc de sang.

Le pou inoculé succombe en quelques jours. Les rickettsias prolifèrent dans son organisme. Un gros pou peut renfermer de 10 à 100 millions de germes, soit en moyenne, approximativement, 50 millions de germes ; un autre auteur estime qu'un pou contient 10 puissance 9 doses infectantes pour le cobaye.

Les poux sont lavés à l'alcool, leurs intestins sont isolés aseptiquement, réunis, broyés et mis en suspension dans de l'eau physiologique additionnée de 5 % de phénol.

La conservation du vaccin est longue : plus de 3 ans à la glacière. La préparation en est évidemment très compliquée. En dehors de la difficulté technique de l'inoculation par voie anale du pou, il est très difficile d'obtenir un élevage important de ces parasites, que l'on ne peut nourrir que sur l'homme. Il faut donc disposer pour l'élevage, de sujets immuns en quantité suffisante. Des précautions doivent être prises pour éviter la dissémination des parasites infectés. En fait, seul l'Institut de Lwow, en Pologne, était organisé pour cette préparation. On pouvait y infecter et nourrir 1.000 poux par jour. Le virus y était entretenu depuis 1924 par un nombre considérable de passages de pou à pou. Il avait conservé sa virulence.

1 cc de vaccin correspond à 100 intestins de poux, soit 5 milliards de rickettsias ; il s'agit donc d'un vaccin riche en éléments microbiens. Cette dose de 100 poux correspond à 10 puissance 11 doses infectantes pour le cobaye (1 pou = 10 puissance 9 doses inf. pour le cobaye).

Le mode d'emploi est le suivant :

Trois injections sous-cutanées à 3 ou 6 jours d'intervalle :

1re dose : 25 intestins de poux, 1.250 millions de rickettsias, 0 cc 25
2me dose : 50 intestins de poux, 2.500 millions de rickettsias, 0 cc 50
3me dose : 100 intestins de poux, 5.000 millions de rickettsias, 1 cc

Les réactions vaccinales sont analogues à celles que l'on observe avec le vaccin T. A. B. Les réactions fébriles sont plus fréquentes ; si on abaisse ce taux de rickettsias, qui correspond à la méthode initiale de Weigl, cette vaccination marche moins bien et l'immunité devient aléatoire.

Ultérieurement, Weigl a employé des doses plus faibles d'intestins de poux, au lieu de 175 intestins comme nombre total, on passe à 100, 90 et même au-dessous. Certains sujets furent vaccinés avec des doses correspondant à 50, 20, 10 et même 1 seul pou.

Ces mesures avaient été prises à cause de la difficulté de préparation de ce vaccin.

Les auteurs n'auraient remarqué aucune différence au point de vue de l'immunité entre les sujets vaccinés avec 175 intestins de poux et ceux qui le furent avec des doses très inférieures.

Pour d'autres, par contre, cet appauvrissement du vaccin de Weigl en antigène serait, au contraire, à l'origine des irrégularités dans les résultats observés ces dernières années : baisse dans le pouvoir protecteur.

2° **Vaccin de crottes de poux infectés** : Pologne, 1933, Chrzanowski et H. Mosing.

Etant donnée la prolifération intense des rickettsias dans les cellules de l'intestin de poux, certaines de ces cellules se distendent, éclatent et leur contenu se déverse dans la lumière intestinale. Si bien que les crottes de poux infectés sont très riches en rickettsias. On peut donc utiliser ces déjections comme source de virus au lieu d'employer des intestins.

Il faut cependant purifier ces crottes pour éviter de fortes réactions cutanées. Une quantité déterminée de crottes est plongée dans de l'eau physiologique de façon à obtenir une émulsion épaisse.

Une première centrifugation lente élimine les débris insolubles, laissant en suspension les rickettsias et le sang digéré.

Une deuxième centrifugation à grande vitesse permet de recueillir les rickettsias. On leur fait subir un nouveau lavage. Il faut plusieurs centrifugations successives pour obtenir une suspension qui ne contienne que des rickettsias. La plupart des bactéries communes de l'intestin du pou sont ainsi éliminées, étant précipitées à la première centrifugation (B. subtilis, Cocci, etc...). S'il demeure quelques éléments bactériens, ils sont peu nombreux et facilement tués par le phénol.

La conservation est très longue à sec. Mais la quantité de rickettsias contenue dans les crottes de poux infectés est variable et ce vaccin, malgré l'économie qu'il permettait de réaliser n'a pu rivaliser avec le précédent, auquel l'Ecole Polonaise est restée fidèle en définitive.

3° **Méthode de Castaneda** (Mexique, 1939). Cette méthode n'est pas dirigée contre le typhus exanthématique historique, mais contre le typhus murin (Tabardillo, au Mexique). Nous croyons, malgré tout, utile de la citer.

La méthode actuelle de Castaneda est basée sur la possibilité d'obtenir in vivo, des cultures abondantes de rickettsias sur poumons de souris, de rats et de lapins.

Les travaux d'Okamoto, de Hitz avaient montré l'existence de rickettsias dans les poumons d'animaux inoculés par les voies habituelles. Castaneda montre que les rats et les souris peuvent être inoculés par voie nasale. A la suite de cette inoculation, il se fait un développement considérable de rickettsias dans le poumon. L'épithélium des bronches présente des corpuscules intra-cellulaires ; les cellules sont tellement parasitées qu'elles ressemblent aux cellules de l'intestin d'un pou infecté. Le virus de départ est constitué par une émulsion de vaginale de cobaye mâle infecté de typhus murin.

Les animaux, rats ou souris, sont anesthésiés à l'éther. On inocule pour une souris 0 cc 2, pour un rat 0 cc 4 d'émulsion. L'anesthésie est maintenue jusqu'à ce que la dose entière à inoculer ait été injectée.

L'émulsion est obtenue en lavant à plusieurs reprises une vaginale de cobaye avec 1 cc d'une solution isotonique de citrate de soude. La souris meurt en 96 heures environ en présentant des lésions de splénisation des lobes atteints (d'après Castaneda) ; les capillaires sont gorgés de sang ; de nombreuses cellules extravasées et des polynucléaires envahissent l'alvéole, les bronches et les capillaires, de même que certains polynucléaires présentant des signes de dégénérescence sans qu'il y ait vraiment production de pus.

Le cytoplasma de nombreuses cellules est gonflé d'un nombre considérable de petits organismes, qui les font ressembler aux cellules de Mooser, de la vaginale de cobaye infecté de typhus murin, et aux cellules endothéliales du péritoine des rats infectés après irradiation aux rayons X.

Castaneda écrit au sujet de ces lésions pneumoniques : « Nous avons reproduit ces expériences et avons retrouvé ces résultats : les souris étant inoculées par voie nasale avec une suspension de rickettsias obtenue en émulsionnant dans 2 cc d'eau physiologique 10 mgr. de crottes de puces infectées (virus T. M. C. III, de Casablanca). Les animaux meurent en hypothermie en 48 heures. Les examens anatomo-pathologiques ont montré, non pas des lésions de pneumonie, mais des lésions de broncho-pneumonie hémorragique rappelant l'aspect de la broncho-pneumonie grippale ».

A partir des poumons de souris et de rats ainsi infectés, on obtient des « souches pulmonaires » de rickettsias aux dépens desquelles on réalise des émulsions riches en éléments bactériens. Pour les passages ultérieurs, les poumons doivent être émulsionnés après broyage dans 30 cc de sérum salé lorsqu'il s'agit de poumons de rat, et dans 7 cc lorsqu'il s'agit de poumons de souris.

Lors des passages successifs de poumon à poumon chez le rat et la souris, l'évolution est accélérée et la mort survient souvent en 72 heures.

Pour obtenir de plus grandes quantités de rickettsias, Castaneda a cherché à inoculer des lapins. L'expérience est plus difficile à réaliser et demande un artifice supplémentaire.

Le lapin est anesthésié de préférence au dial à raison de 0 cc 55 de ce produit par kilo d'animal, en injection intra-péritonéale. On lui inocule 1/3 de poumon de rat (soit 10 cc de la suspension obtenue en émulsionnant les deux poumons du rat dans 30 cc d'eau physiologique), en injection intrachéale directe. Il faut ensuite maintenir la température du lapin au-dessus de 37° pour des injections répétées de dial. La dose à injecter est les 3/4 de la dose initiale utilisée pour la narcose. Avec 3 ou 4 injections espacées on arrive à maintenir l'animal endormi pendant 72 heures et à température au-dessus de 37°.

Castaneda a recherché la nature des germes contenus dans les poumons de ces différents animaux en dehors des rickettsias. Chez la souris, les poumons infectés par les rickettsias contiennent très peu d'autres microbes. Par contre, chez le rat, les germes autres que les rickettsias sont plus nombreux : en particulier, Castaneda a trouvé une bactérie Gram négative qui est pathogène pour le cobaye, donnant en inoculation intra-péritonéale, une péritonite mortelle.

Cette méthode permet d'obtenir d'assez grandes quantités de rickettsias.

Voici les indications fournies au point de vue du rendement par Castaneda. Une souris peut être inoculée à partir du produit de lavage d'une vaginale de cobaye mâle infecté (soit 5 à 6 jours après l'inoculation de cet animal).

Les deux poumons d'une souris permettent d'inoculer 15 rats de poids moyen (1/15e de poumon de souris pour un rat). Le rat meurt, en règle, en trois jours.

Un lapin peut être infecté avec 1/3 de poumon de rat. Les poumons de rat permettent déjà d'obtenir des suspensions de rickettsias en quantité suffisante pour préparer un vaccin.

Après broyage et purification par centrifugation, on obtient, en effet, 10 grammes de rickettsias par 100 rats. Cette quantité permet de préparer 5 litres de vaccin. Deux techniciens peuvent inoculer 3 lots de 100 rats en 8 jours et obtenir ainsi 15 litres de vaccin.

Le vaccin est constitué par l'émulsion précédente formolée. Si nous nous sommes étendus sur la description de cette technique, c'est que nous pensons qu'elle est encore peu connue en France et même en Europe. Elle nous apparaît, comme nous le disons plus loin, comme la seule susceptible de permettre de fabriquer, avec des moyens réduits, une quantité importante de vaccin à base de rickettsias mortes. La grande misère de nos élevages n'a pas permis de vérifier, sur un grand nombre d'animaux, le rendement établi par Castaneda.

Mais nous sommes persuadés que n'importe quel laboratoire ayant l'habitude de manipuler les virus, et en particulier les rickettsias, pourrait sans peine, si on le dotait des moyens nécessaires, préparer par ce procédé les doses de vaccin qui pourraient être nécessaires pour assurer la vaccination préventive d'une collectivité importante menacée d'une atteinte par le typhus exanthématique épidémique.

4° **Méthode de Paul Durand : Tunis, 1940.**

Paul Durand, à l'Institut Pasteur de Paris, a entrepris sur le même principe, des expériences fort intéressantes.

Il confirme l'évolution de la maladie après infection par voie nasale de virus murin chez la souris, le rat et le lapin, employés comme matériel virulent. Sur les frottis de poumons, il constate de très nombreuses rickettsias, extra-cellulaires le plus souvent.

Avec H. Sparrow, P. Durand s'est surtout attaché à infecter la souris par voie nasale avec le virus du typhus historique. Le virus de départ est le virus d'intestin de poux que l'Institut Pasteur de Tunis peut obtenir facilement grâce à son installation d'élevage de ces parasites. Les poux infectés avec le virus du typhus historique sont disséqués vers le 7me jour.

L'abondance des rickettsias étant vérifiée extemporanément par une préparation à la cyanoquine, on broie le nombre voulu d'intestins de poux dans une dilution au 1/5e de sérum humain normal physiologique et on introduit immédiatement l'émulsion dans les voies respiratoires de souris blanches éthérisées. Il faut 1 à 3 poux par souris. Il faut faire l'inoculation immédiatement après avoir préparé l'émulsion d'intestins de poux. (En effet, les intestins de poux, desséchés et conservés à — 15°, qui conservent une virulence considérable pour le péritoine ou le tissu cellulaire sous-cutané du cobaye, peuvent très bien n'avoir aucun effet sur la souris par voie respiratoire).

Les souris meurent en 40 à 60 heures lors du premier passage. La maladie et les lésions sont semblables à celles que l'on obtient avec le virus murin et dont nous avons donné la description plus haut. Les passages ultérieurs de souris à souris sont plus faciles. La virulence, vis-à-vis du cobaye, de la souche pulmonaire de souris ainsi obtenue, se maintient au cours des passages de souris à souris. Les autres rongeurs, rat, lapin, cobaye, ne sont pas aussi sensibles que les souris et le développement des rickettsias y reste variable. Par inoculation par voie nasale à la souris, on peut obtenir des quantités importantes de rickettsias prowazeki à peu près pures. Les émulsions ainsi obtenues donnent, une fois formolées, un vaccin homologue contre le typhus exanthématique.

Voici les détails techniques donnés par Durand pour la préparation de ce vaccin.

« Les poumons infectés de souris, dont un examen rapide par la méthode de Castaneda a montré la richesse en rickettsias, sont broyés sans aucune addition et aussi finement que possible dans un broyeur spécial en verre Pyrex ou dans un broyeur à billes en acier inoxydable.

Ils sont alors émulsionnés dans du sérum humain ou équin normal dilué au 1/5e dans du sérum physiologique (de préférence tamponné à pH 7,4 avec une petite quantité d'un mélange de phosphates).

A cette dilution de sérum, on ajoute immédiatement avant l'emploi 2 cc pour 1.000 de formol à 40 % préalablement neutralisé. L'émulsion de poumon est centrifugée pendant 5 minutes pour séparer les cellules ou leurs débris, dont le culot est broyé de nouveau et soumis au même traitement. Après la deuxième centrifugation, les liquides surnageant sont réunis et centrifugés à fond à 7.000 tours au moins pendant une heure, en évitant aussi soigneusement que possible toute élévation thermique. Le culot final obtenu est blanc, à peine grisâtre. Il est surmonté d'un liquide chargé d'hémoglobine dissoute que l'on rejette, ainsi qu'une mince couche de graisse qui flotte à la surface. Une préparation à la cyanoquine, un examen à l'U. M., ou après coloration au Castaneda, doit montrer que le culot est formé, au moins pour les 9/10e de son volume, de rickettsias.

Avec la masse de rickettsias on prépare une émulsion dans du sérum dilué formolé (plus récemment, P. Durand a employé le xanthate de K au lieu du formol). Ce sérum est identique à celui qui a servi au cours des premières manipulations, et l'on note la dilution par rapport au nombre de poumons employés, ou mieux, par rapport au poids de ces poumons. (Avec des souris de 16 à 18 grammes, le poids moyen des poumons hépatisés est d'environ 0 gr. 30 à 0 gr. 40).

Le vaccin est mis en ampoule et conservé à la glacière au moins 5 jours avant son utilisation. »

Des inoculations au cobaye à doses importantes ont montré l'absence totale de virulence d'un tel vaccin.

Le vaccin de P. Durand, préparé par l'Institut Pasteur de Tunis, est présenté en boîtes individuelles de 3 ampoules.

La première contient	0 cc 5
La deuxième contient	1 cc
La troisième contient	1 cc 5

Elles doivent être injectées par doses croissantes à 8 jours d'intervalle par voie sous-cutanée au flanc ou à l'épaule, ou par voie intra-musculaire, dans le deltoïde.

Le vaccin est aussi délivré sur demandes en grosses ampoules pour les vaccinations collectives. Les volumes à injecter sont alors mesurés directement à la seringue.

Le rendement de ce procédé paraît assez faible, en moyenne les deux poumons d'une souris infectée permettraient de vacciner 50 personnes. Giroud a pu adapter au poumon de lapin Rickettsia

Prowazeki. Il peut ainsi préparer en quantité importante des émulsions qui, une fois formolées, constituent un vaccin qui est actuellement à l'étude (Marseille, Camps de prisonniers Français en Allemagne).

Au sujet des dénominations de ces divers vaccins, nous pouvons désormais adopter les suivantes :

Vaccin P. Durand, poumon de souris ;
Vaccin P. Durand et P. Giroud, poumon de lapin.

P. Giroud préfère la posologie, *1 cc trois fois*. P. Durand préfère la posologie progressive.

Enfin, P. Durand remplace le formol par le xanthate de K ou par d'autres antiseptiques soufrés.

Le vaccin de l'Institut Pasteur de Paris est présenté en ampoules de 1 cc à conserver à la glacière. La vaccination comporte 3 injections sous-cutanées de 1 cc à 8 jours d'intervalle. Il est recommandé de prendre certaines précautions pour vacciner les sujets qui ont séjourné dans des pays où le typhus exanthématique était endémique ; ces sujets présentent souvent une certaine sensibilité aux rickettsias tués. Pour mettre en évidence cette sensibilité, on injecte par voie dermique 1/10e de cc de vaccin. Les anciens typhiques font une réaction locale intense évoluant de la 24me à la 72me heure. Pour les sujets ainsi reconnus sensibles, la vaccination complète nécessite l'administration d'une dose totale de 3 cc, qui doit être faite en 4 ou 5 injections, la première ne dépassant pas 1/4 de cc.

Nous ne citerons que pour mémoire l'ancien vaccin de Zinsser et Castaneda, constitué par des émulsions d'exsudat péritonéal de rats irradiés aux rayons X et infectés.

Nous avons rappelé plus haut qu'après irradiation aux rayons X, les rats inoculés avec le virus murin font une infection sévère souvent mortelle. L'exsudat péritonéal est très riche en rickettsias. Zinsser et Castaneda préparent une émulsion par ce procédé. On prélève aussi la vaginale que l'on broie dans une solution formolée. Un rat permettrait d'obtenir, par ce procédé, 20 cc d'une suspension contenant par cm³ 1 milliard de rickettsias.

Castaneda, en 1937, chercha à appliquer ce même procédé en utilisant des animaux plus gros, préalablement irradiés et maintenus à une température inférieure à 38°. Mais ces deux méthodes n'avaient qu'un rendement assez faible et ne permirent pas des applications pratiques.

LES AUTRES METHODES VACCINALES

1°) Vaccins préparés avec des rickettsias cultivées in vitro

Les cultures de rickettsias in vitro sont difficiles. Divers procédés ont été proposés. Chacun d'eux a servi à préparer un vaccin. Nous les citerons rapidement.

a) La méthode de Clara Nigg et Landsteiner, adaptation à la culture des rickettsias de la méthode de Maitland, utilise comme milieu le mélange de deux parties de liquide de Tyrode, une partie de sérum de cobaye et des fragments de tunique vaginale de ce même animal. On dispose 10 à 20 petits fragments dans 3 cc du mélange en fiole d'Erlenmeyer de 25 cc. Le liquide doit être en couche mince (3 mm. de haut), les fioles sont bouchées au caoutchouc et paraffinées. A 37° le maximum de culture est observé au bout de 10 à 14 jours. On effectue alors les repiquages. Les cultures ainsi obtenues ont servi à P. Giroud et H. Pevtz à préparer un vaccin vivant à partir du virus murin. Les cultures sont desséchées et enrobées dans du jaune d'œuf, suivant la méthode de Laigret. Ce vaccin n'a été employé en France que chez l'animal. En Amérique, cette technique sert à préparer des émulsions formolées de rickettsias que l'on utilise comme vaccin.

Kliger et Aschner, en utilisant comme matériel d'inoculation du milieu de culture précédent les rickettsias d'intestin de poux, ont préparé un vaccin formolé qu'ils ont essayé sur l'homme. Les doses à inoculer sont de 0 cc 5, 1 cc, 1 cc à 5 jours d'intervalle.

b) La méthode de Breinl, adaptation au virus typhique de la technique de Li et Rivers, utilise comme milieu un mélange de liquide de Tyrode (3 cc), de sérum de lapin ou de cobaye (1 cc) et d'une suspension de fins fragments d'embryon de poulet de dix jours. La développement se fait à 35°. Il est maximum au bout de 3 jours. La culture ne réussit qu'une fois sur trois. D'où la nécessité de faire des séries importantes. Cette méthode n'a pas permis de préparer un vaccin tué.

c) La culture des rickettsias dans l'œuf a été essayée suivant diverses techniques dérivées de la technique générale de Goodpasture. Elle a été réalisée par Zinsser, Castaneda et Zia, Wenekebach, Bruynoghe (1936) et Jardin, Barykine (1938), sur membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. Les rickettsias conservent leur virulence par passage. On peut obtenir des vaccins for-

molés à partir de ces cultures. Mais leur rendement reste faible. Cox a amélioré le rendement en utilisant des œufs incubés à 39° depuis 4 à 6 jours, puis placés à 35°. Ce sont les suspensions de jaune d'œuf qui sont le plus riches en rickettsias. Comme matériel pour la préparation du vaccin, on emploie le sac vitellin, la chorio-allantoïde et l'embryon d'œuf inoculé. Après lavage à l'eau physiologique, ces organes sont *séchés* et broyés. On prépare des suspensions phénolées (à 0,4 %) ou formolées (à 0,1 %). Des vaccins de ce type ont été utilisés contre le typhus murin mexicain en Amérique.

d) Zinsser, Fitz Patrick et Wei ont utilisé un milieu nouveau à base de gélose et de tissu. On ajoute à une partie de gélose à 3 %, une partie du mélange suivant :

Solution de liquide de Tyrode à double concentration (mais dont le taux de bicarbonate est inférieur à 1 gr. par litre).	300 cc
Sérum de cheval ou de bœuf	200 cc
Solution de rouge de phénol à 0,04 % ...	16 cc

Le milieu est réparti en tubes de gros diamètre. Le pH doit être de 7,4 à 7,6.

On emploie comme tissu la vaginale de cobaye, les embryons de souris ou de poulets. Comme matériel infestant, on emploie pour le typhus murin la vaginale de cobaye au début de la réaction scrotale, pour le typhus épidémique la vaginale de cobaye au 6^{me} et 7^{me} jour après l'inoculation. Pour l'ensemencement, les tissus neufs sont laissés en contact pendant 1 heure avec les tissus contaminés pendant 10 minutes environ. Puis, on répartit sur les milieux. Les repiquages sont effectués tous les 6 à 10 jours. Au début il faut 1 tube ancien pour ensemencer 3 tubes. Par la suite, 1 tube permet d'en infecter 6.

Les suspensions de rickettsias des cultures ainsi obtenues, formolées à 0,3 % constituent un vaccin qui a été obtenu en Amérique.

Mais tous ces procédés de culture in vitro, sont difficiles à mettre en œuvre, et ne permettent pas d'obtenir de grandes quantités de rickettsias. Tels ont permis des essais intéressants au laboratoire, mais n'ont pu jouer de rôle important au point de vue pratique.

CHAPITRE IV

LES TESTS D'EFFICACITE

L'efficacité d'une méthode vaccinale peut être établie par de multiples procédés. Nous envisagerons successivement :

1°) L'expérimentation animale ;

2°) La recherche de l'immunité chez les vaccinés ;

3°) Les enquêtes épidémiologiques.

1°) **L'expérimentation animale** a fourni la base de toutes les méthodes vaccinales. Nous n'en reproduirons pas les détails ici. Nous dirons seulement que les expériences d'immunisation sur les animaux présentent quelques pièges, liés à la grande différence de réceptivité entre ces derniers et l'homme.

Si un procédé de vaccination permet d'obtenir une bonne immunité sur un animal, il n'en résulte pas qu'il soit applicable à l'homme. Les résultats obtenus au laboratoire sont d'une importance considérable, mais ils ne constituent qu'une indication.

L'efficacité d'un vaccin ne peut être jugée que par l'expérimentation humaine. C'est là ce qui fait toute la difficulté de ce problème, qui n'est pas seulement scientifique, mais social.

2°) **La recherche de l'immunité** après la vaccination peut être faite par différents procédés. Le plus sûr est évidemment *l'inoculation d'épreuve.*

a) *L'inoculation d'épreuve :* Elle a été réalisée soit expérimentalement, soit accidentellement, tant avec le typhus murin, où elle est peu dangereuse, qu'avec le typhus exanthématique, où elle est à proscrire.

En voici quelques exemples :

Nicolle et H. Sparrow avaient vacciné un enfant par le vaccin de Weigl en 3 injections à un mois de distance. Eprouvé par une

inoculation de virus historique (cerveau de cobaye), il se montra immunisé alors que les cobayes-témoins s'infectaient.

Au laboratoire de Weigl, un garçon immunisé par une atteinte antérieure de typhus est chargé de nourrir les poux. Un jour, il donne à nourrir à sa femme plusieurs centaines de poux infectés. Cette dernière, qui avait été vaccinée par le procédé de Weigl, ne s'infecte pas, tandis que, piqué accidentellement par des poux du même lot, un collaborateur de Weigl contracte le typhus.

Par la suite, cette même expérience fut renouvelée avec deux autres personnes. Mais cette nouvelle méthode de l'inoculation d'épreuve reste un procédé d'exception en raison du danger qu'elle présente. Aussi, s'est-on efforcé de trouver d'autres tests d'immunité.

b) *L'épreuve de la séro-protection du cobaye :* On inocule le sérum du sujet supposé immun en même temps que le virus exanthématique au cobaye. Les résultats sont inconstants et décevants en raison des fortes doses de virus nécessaires pour infecter cet animal (1.000 fois plus que chez l'homme). Les doses de sérum humain nécessaires pour protéger l'animal sont considérables et exercent alors une action toxique lorsqu'on emploie les quantités de virus sûrement pathogènes. Lorsqu'on emploie des doses moindres, la maladie du cobaye est irrégulière.

c) *Le test de séro-protection cutanée locale de P. Giroud :* Lorsqu'on injecte au lapin par voie intra-dermique, en une région épilée préalablement, une suspension de rickettsias, il se produit une réaction cutanée locale caractéristique, variable, suivant les dilutions de virus employées.

On peut observer :

— un simple érythème ;

— un nodule de 5 à 40 mm. à tendance nécrosante.

La réaction apparaît du 4^{me} au 7^{me} jour après l'inoculation. Histologiquement, on note un allongement des crêtes interpapillaires vers la profondeur et une dilatation des capillaires superficiels du derme avec une légère infiltration leucocytaire. Dans l'étage moyen et dans la profondeur du derme, il se produit une infiltration dense où prédominent les polynucléaires avec quelques plages nécrotiques.

Comme émulsion rickettsienne, on peut employer des dilutions de vaginales de cobayes infectés de typhus murin.

Avec un virus actif, la réaction est nette avec 1/20e de vaginale, moyenne avec 1/1.000e.

Avec un virus faible, la réaction n'est observée qu'avec des dilutions inférieures à 1/500e.

Grâce à la possibilité d'obtenir avec les souches pulmonaires de souris des émulsions riches en rickettsias du typhus exanthématique, P. Durand a pu provoquer facilement ces mêmes réactions nodulaires avec les rickettsias prowazeki. Il observe assez régulièrement une bonne réaction nodulaire avec 1/10.000e de poumon de souris.

Cette réaction cutanée locale est empêchée par l'adjonction à l'émulsion du sérum contenant des anti-corps rickettsiens.

On laisse en contact l'émulsion avec le sérum anti pendant une durée de 10 minutes à 2 heures, à la température de 20°.

On fait un témoin en mettant les rickettsias en contact pendant le même temps avec du sérum humain normal.

Après injection intra-dermique de sérum anti-rickettsias, on observe soit aucune réaction, soit une réaction moindre.

Histologiquement, dans ce dernier cas, l'épiderme est normal, la réaction dermique est légère, portant sur les éléments réticulaires et endothéliaux, les polynucléaires sont nombreux, il n'y a pas de plages nécrotiques. L'infiltration réactionnelle, très limitée, ne dépasse pas en profondeur l'étage moyen du derme.

Grâce à cette méthode, Giroud a pu mettre en évidence, avec des suspensions de rickettsias du typhus murin, les anti-corps au cours de l'évolution du typhus épidémique et du typhus murin.

Chez les sujets vaccinés, par des suspensions formolées de rickettsias, il a observé une *réaction paradoxale :* le mélange sérum + rickettsias provoque une réaction plus importante que la réaction faite avec le mélange virus-sérum normal (le sérum normal est celui du même individu prélevé avant l'inoculation d'antigènes). Cette réaction, due au mélange sérum de vacciné + rickettsias, reste plus intense que la réaction-témoin pendant quelques jours, puis lui devient égale. Le sérum du vacciné se comporte comme s'il contenait des substances sensibilisantes ou un reliquat d'antigène plus ou moins modifié.

Ainsi, dans la forme primitive, le test de Giroud, intéressant chez l'animal, n'était guère utilisable pour l'étude de l'immunité chez les vaccinés.

L'emploi comme matériel infectant des émulsions de rickettsias des souches pulmonaires de virus historique, a permis d'obtenir des résultats plus démonstratifs.

P. Durand et P. Giroud ont pu utiliser le test de séro-protection cutanée locale ainsi modifié, pour démontrer l'efficacité de la vaccination humaine par le procédé de P. Durand.

La réaction de Weil-Félix : Elle apparaît aux auteurs comme une simple réaction de para-agglutination, soit qu'il existe un antigène commun entre le Protéus X-19 et les rickettsias, soit comme le pense Giroud, qu'elle soit simplement une réaction secondaire due à un germe commensal de l'organisme.

Giroud et Tannenbaum ont, en effet, établi que chez le cobaye, qui ne présente jamais, après infection par le typhus murin ou le typhus historique, de réaction de Weil-Félix, la flore intestinale ne comportait pas de Protéus X-19.

Lorsqu'on inocule par la bouche ou l'anus des protéus à des cobayes infectés de typhus, la réaction de Weil-Félix apparaît chez ces animaux, puis disparaît lorsque le protéus a disparu de leurs selles. L'apparition d'une réaction de Weil-Félix chez un vacciné qui auparavant n'en présentait pas, revêt cependant une indiscutable valeur et témoigne d'une immunité dont le taux n'est peut-être pas parallèle au taux de cette réaction, mais dont *la réalité n'est pas douteux d'un point de vue purement empirique.*

La réaction de Weigl (agglutination des rickettsias) : Elle a beaucoup plus de valeur, étant spécifique et par suite plus sensible et plus précise. Malheureusement, jusqu'à présent, une large application de cette méthode est difficile, car nous ne disposons pas d'une source pratique d'obtention de rickettsias prowazeki.

Les instituts polonais, grâce à leur procédé de culture sur le pou, pouvaient facilement vérifier, grâce à cette séro-agglutination, l'apparition des anti-corps agglutinants dans le sang des animaux et des sujets vaccinés.

Pour apprécier l'apparition chez le cobaye d'un état d'immunité, cette méthode est particulièrement indiquée.

Les auteurs polonais ont établi ainsi, que le titre du pouvoir agglutinant est en rapport avec la dose de vaccin inoculé. Dans le cas où la dose est trop faible pour provoquer une immunisation complète, il est proportionnel au degré d'immunité obtenue.

Grâce à l'obtention plus facile d'émulsions rickettsiennes, nul doute que ce test, jusqu'à présent peu employé, puisse être mis en

œuvre sur une plus grande échelle. P. Durand et P. Giroud ont montré, qu'après vaccination par les souches pulmonaires formolées, la réaction de Weigl devenait positive chez l'homme à des taux relativement élevés (1/100e à 1/500e).

Cependant, même ce test, qui paraît le plus sûr, n'est pas absolu. On le sait par l'exemple des vaccinations anti-T. A. B., où l'immunité survit longtemps à la disparition du pouvoir agglutinant vis-à-vis des germes T. A. B. et où elle peut s'installer, alors que ce dernier est pratiquement nul.

3°) **Les enquêtes épidémiologiques,** notions statistiques :

En dehors des méthodes expérimentales précédentes qui ne peuvent fournir, jusqu'à présent, que des résultats incertains et qui d'ailleurs ne sont pas des tests absolus, l'efficacité d'une méthode vaccinale se juge en dernier ressort par des observations statistiques portant sur des collectivités infectées.

Deux cas bien différents sont à envisager :

a) Les résultats statistiques lors des grandes épidémies, où des vaccinations massives sont pratiquées (telle l'épidémie du Maroc en 1937-1938).

Les résultats sont difficiles à interpréter. Le génie épidémique a une tendance indiscutable à une limitation spontanée. De plus, les mesures prophylactiques d'épouillage et de désinfection collectives sont toujours prises parallèlement à la vaccination. La limitation de l'épidémie due à la vaccination est donc difficile à établir sur des chiffres globaux.

b) L'examen de petites collectivités vivant en milieu endémique : Les observations qui montrent la protection quasi absolue, après vaccination, d'une zone géographique ou sociale déterminée, vivant en milieu endémique ou épidémique, sont en général beaucoup plus démonstratives. Nous envisagerons ici les résultats statistiques relatifs aux différents procédés de vaccination.

CHAPITRE V

RESULTATS DES DIVERSES METHODES DE VACCINATION

1) VACCINATION UTILISANT LES GERMES VIVANTS

a) Procédé de G. Blanc et Baltazard, au Maroc

PREMIÈRE MÉTHODE DE PRÉPARATION — Vaccin N° 1

Ce vaccin a été expérimenté au Maroc de juin 1934 à décembre 1938 et *les auteurs* nous donnent leurs résultats dans la revue d'*Hygiène,* 1939-1940, n° 9, page 593. Nous pouvons les résumer ainsi. il y a eu :

870.000 vaccinations environ à Marrakech, en 1937-1938.

200.000 vaccinations environ à Casablanca, en 1937-1938.

L'année suivante, en 1938, pendant l'épidémie marocaine, ces deux villes sont restées pratiquement indemnes.

De plus, sur 8.000 militaires vaccinés, il y eut 1,08 % de réactions et 9 typhus dans les mois suivants.

M. Laurens, M. Fort et M. Bernier nous rapportent les résultats tels qu'ils ressortent de l'application qui en a été faite en milieu militaire à Casablanca (Revue *Serv. Sanit. Milit.*, CX, 2 février 1939, pp. 157-195, et *Office Intern. d'Hygiène Publique,* 1939, p. 1295). Tous les soldats indigènes vaccinés à Casablanca, au nombre de 1.949, ont été l'objet d'une surveillance spéciale. Sur ce nombre, il y aurait eu 24 réactions vaccinales cutanées soit 1,32 %, pourcentage très inférieur à celui des Européens, qui aurait atteint 30 %, ces réactions sont apparues après une incubation de 10 à 20 jours et ont présenté pour la plupart l'aspect clinique de typhus atténué : température parfois élevée, mais sans tuphos marqué, avec atteinte rénale transitoire. Tous les malades ont quitté l'hôpi-

tal 25 à 30 jours après leur entrée. L'expérimentation sur rats et cobayes, en partant du sang des vaccinés présentant des réactions, a démontré qu'il s'agissait de typhus murin. Parmi les vaccinés, on a observé trois cas de typhus historique confirmés expérimentalement et survenus 2 à 4 mois après la vaccination. Deux de ces cas ont été atténués et le dernier mortel.

Les observations recueillies en milieu militaire ne permettent pas aux auteurs d'apporter de conclusions définitives sur la vaccination contre le typhus en général et sur l'efficacité du vaccin de Blanc n° 1 en particulier.

La valeur inégale de ce vaccin serait due, de l'avis même de l'Institut Pasteur de Casablanca, à l'inégalité de virulence du virus au départ, difficile à éviter.

Au congrès de médecine tropicale d'Amsterdam, 1938 (id. T. 1, p. 509), *G. Blanc* rapportait ce qui suit :

1° Premières vaccinations en 1934, vaccin bilié à 1 0/00 (l'ensemble des organes broyés l'était dans un litre d'eau physiologique, la dose vaccinale pour l'adulte était de 1 cc pour enfants de 8 à 15 ans, 1/2 cc pour enfants de 1 à 8 ans, 1/4 cc en injection intramusculaire dans le deltoïde. Au cours des années 1936, 1937, 1938, la dilution est portée à 1/2.000e, et même à 1/3.000e. Actuellement (1938), le chiffre des vaccinés au Maroc dépasse 1.200.000.

2° Les résultats : efficacité inconstante souvent très grande ; en 1935, ville et banlieue de Petit-Jean, 8.000 vaccinations ; résultats éclatants (Blanc), l'épidémie locale cesse.

En 1937, Souk el Arba des Skous, 40.000 vaccinations ;

En 1938, Kouribgha, 13.000 vaccinations.

Et il est facile de ne pas admettre, poursuit l'auteur, qu'au cours de l'épidémie qui vient de sévir au Maroc, favorisée par la misère et dispersée à travers tout le pays par les faméliques le plus souvent couverts de poux (il en a été compté plus de 20.000 sur un seul individu), la vaccination n'a pas contribué à limiter, puis à éteindre, le fléau. On a compté, au total, du 1er janvier au 31 août 1938, 6.920 cas de typhus hospitalisés, dont 290 chez les Européens.

Il nous faut rapporter ici les tentatives de vaccination effectuées à Santiago du Chili et qui aboutirent au désastre que l'on sait.

Palacios, Chavez et Avendano en rapportent les résultats dans la revue en langue espagnole : *Rev. de Bacter. de Chile,* t. IV, mai 1935, p. 49. H. Goldie en donne une analyse dans *Bulletin de l'Institut Pasteur,* 1938.

Il fut procédé en mars-avril 1935, à Santiago du Chili, à la vaccination de 800 personnes par le Service de la Santé, avec le vaccin préparé *d'après* Blanc. 23 % des vaccinés ont contracté le typhus exanthématique. Malheureusement, l'intervalle écoulé entre vaccination et maladie n'est indiqué que dans 5 cas. Le sang défibriné a été inoculé au péritoine de rats blancs. « Chez le premier malade, vacciné le 10 avril et tombé malade le 19, l'inoculation au rat blanc et le passage consécutif au cobaye ont donné des résultats négatifs.

« Chez le deuxième malade, vacciné le 10 avril et malade depuis le 15, les deux rats inoculés n'ont présenté aucun symptômes, mais leur cerveau émulsionné et injecté à deux cobayes a provoqué chez l'un de la fièvre, le signe de Neill-Mooser et l'apparition de rickettsias dans l'exsudat, c'est-à-dire que l'infection n'était pas apparente chez les rats. »

On peut résumer les autres cas ainsi :

Malade n° 3 : vacciné le 10 avril, malade le 19, injection du sang à deux rats, détermine chez l'un d'eux une réaction de Weil-Félix positive à 1/400e dans le sérum, le cerveau de ces deux rats inoculé aux cobayes détermine la fièvre, l'apparition des rickettsias et un signe de Neill-Mooser.

Malade n° 4 : vacciné le 10 avril, malade dès le 17, l'inoculation du sang aux animaux ne provoque aucun signe d'infection.

Malade n° 5 : vacciné le 10 avril, malade le 16, inoculation du sang à 3 rats, deux de ces animaux présentent un Weil-Félix faiblement positif au 1/50, mais leur cerveau inoculé aux cobayes a provoqué une infection typique de typhus exanthématique.

Les auteurs concluent « que le sang des individus atteints de typhus post-vaccinal s'est avéré infectieux » et que « le virus typhique isolé du sang possède les particularités du virus murin ». Or, l'analyse des protocoles des cinq malades démontre nettement que ces sujets se trouvaient, au moment de leur vaccination, en incubation de typhus exanthématique. Il s'agit donc d'un typhus prévaccinal plutôt que post-vaccinal. La présence d'une épidémie de typhus au Chili est signalée par les mêmes auteurs dans un numéro de la même revue, p. 14, qui établit que le virus isolé pendant l'épidémie détermine une affection inapparente chez le rat. En outre, la constatation de la réaction de Weil-Félix positive chez trois rats de laboratoire inoculés ne suffit pas pour établir le caractère murin du virus injecté à ces rats. Seule l'observation du typhus exanthématique chez un malade vacciné depuis un certain laps de temps

et la découverte dans son sang du virus transmissible en série chez les rats, aurait permis d'évoquer le soupçon d'un typhus post-vaccinal dû au typhus murin. Quoi qu'il en soit, il nous faut enfin constater que le vaccin dont on s'est servi a été préparé *d'après* la technique de Blanc, mais n'a pas été préparé par Blanc.

Macchiavello signale un cas de typhus historique mortel chez un vacciné qui avait réagi à la vaccination, et fait un véritable typhus murin.

Signalons enfin que le premier essai de vaccination a été fait au pénitencier de l'Adir, où 723 détenus ont été vaccinés, 10 sujets pris au hasard sont éprouvés, 4 font un typhus.

Nous trouverons la conclusion de ces résultats sous la plume de Blanc lui-même qui nous fournit un exposé des inconvénients.

Ceux-ci se rapportent :

A l'instabilité du virus qui est très fragile, certaines vaccinations commencées le matin donnent des résultats parfaits au début de la journée et franchement mauvais quelques heures plus tard, le vaccin se détruisant rapidement, même en milieu physiologique ;

A l'impossibilité de doser le virus, de sorte que le vaccin contient des quantités très variables de rickettsias (les organes de cobayes infectés en sont plus ou moins riches) ;

Au danger individuel présenté par le vaccin. Il y a peu de réactions chez l'indigène : 2 à 3 %, mais chez les Européens, la sensibilité s'avère beaucoup trop grande : jusqu'à 25 %.

Au danger collectif. L'expérience a montré qu'il ne se créait pas de cette manière de foyers de typhus murin tant au Maroc qu'au Chili.

(Néanmoins, nous pensons qu'il faut tenir compte de cette possibilité théorique et éviter de transplanter un virus dans une région saine) ;

Enfin, la très grande irrégularité du vaccin même préparé dans de bonnes conditions sans que l'on puisse en découvrir la raison.

Deuxième méthode de préparation — Vaccin N° 2

C'est précisément à la suite de ces irrégularités dans son action, que Blanc et Baltazard ont abandonné leur premier vaccin (broyat d'organes de cobayes infectés) pour une nouvelle technique employant les déjections de puces infectées.

D'après Gaud et Bonjean, ce nouveau vaccin est parfaitement toléré.

En ce qui concerne les statistiques :

Blanc a publié, dès 1938, *au Congrès de Médecine Tropicale d'Amsterdam* (voir compte rendu T. 1, p. 509), les résultats suivants. A cette date, 1.073 personnes avaient été vaccinées, dont 142 femmes et 224 enfants. «... Progressivement, nous avons éprouvé l'immunité de ces vaccinés par l'inoculation de 100 doses virulentes de virus sec ou par forte dose de virus cobaye ; l'épreuve a porté sur 93 volontaires, 3 seulement ont fait une réaction fébrile de typhus murin, 68 autres éprouvés n'ont pas réagi et sont actuellement en observation. Le virus d'épreuve a régulièrement infecté le cobaye ».

Blanc et Baltazard ont également publié une statistique dans la *Revue d'Hygiène,* 1939-1940, n° 9, p. 593, dans laquelle ils déclarent que 240.000 personnes environ ont été vaccinées en 1938 avec 5 réactions seulement (vaccin n° 1) (1). Avec la deuxième méthode par virus desséché il y eut, jusqu'en juin 1939, 183.327 vaccinations, dont 37.848 militaires. Un grand nombre de sujets vaccinés ont été suivis de près (militaires en particulier). Il y a eu seulement 5 réactions vaccinales sur le total et 90 Européens qui ont été vaccinés n'ont présenté aucune réaction.

b) Procédé de Laigret et Nicolle, Laigret et Durand
Procédé de Laigret (1940)

Laigret et Nicolle : cerveau de cobaye ou de rat + enrobage.

J. Laigret, R. Durand, J. Belfort et J. Lefaucheux ont publié dans les *Archives de l'Institut Pasteur,* de Tunis, t. XXVI, septembre 1937, pp. 453-623, les résultats de 32.000 vaccinations pratiquées de novembre 1935 à juin 1937. Pour être efficace, le vaccin inoculé dans le péritoine des rats et des cobayes doit provoquer le typhus. Laigret et ses collaborateurs montrent l'intérêt de l'enrobage qui permet l'inoculation avec sécurité d'un virus vivant.

Dans tous les foyers où elle a été appliquée, les épidémies se sont arrêtées au plus tard à la 3^{me} semaine.

Il n'y a eu aucun cas mortel de typhus après le 30^{me} jour de la vaccination. L'arrêt de l'épidémie a été beaucoup plus précoce lorsque la population a été épouillée. On a vu des épidémies céder en 7 jours, ce que l'épouillage seul ne peut provoquer. Pour les

(1) Epreuve de vaccinés : résistance moins grande, 60 % de vaccinés seulement résistent à l'épreuve.

groupements limités, les auteurs ont seulement vacciné la famille et l'entourage des typhiques.

Pour l'ensemble des vaccinés, la réaction de Weil-Félix a été positive dans 3 % des cas en dehors de toute fièvre ; les auteurs ont remarqué, en outre, qu'elle peut être positive sans que la fièvre soit de nature typhique.

Sur 32.481 vaccinés, 5 cas certains de typhus murin vaccinal, une incubation de 10 à 27 jours a été observée, l'exanthème apparaissant entre le 5me et le 10me jour, la bénignité de ces atteintes a été remarquable et la convalescence rapide. Pour d'autres sujets, ils ne pouvaient affirmer qu'il s'agissait de typhus murin plutôt que d'une atteinte légère de typhus épidémique.

Tous les cas de typhus vaccinal ont été constatés dans les villes et se rapportent, pour 8 cas, à des Européens qui sont beaucoup plus sensibles à l'infection et pour lesquels une vaccination est d'autant plus utile.

Pour ce qui est de la durée de l'immunité, il semble qu'une longue observation soit nécessaire. En Tunisie, 3.591 personnes vaccinées pendant l'hiver 1935-1936, n'ont fourni aucun cas de typhus pendant l'épidémie de 1937.

Cependant, on peut constater parfois, dans les foyers épidémiques, des vaccinés présentant des fièvres légères bien souvent ambulatoires, qui doivent être considérées comme des réinfections ; quoi qu'il en soit, les cas authentiques de typhus chez les anciens vaccinés ont été exceptionnels avec une mortalité nulle (rapporté par P. Giroud).

Laigret et Durand : cerveau de souris + enrobage, voie sous-cutanée.

J. Laigret et Durand nous rapportent ce qui suit (*Comptes Rendus de l'Académie de Médecine,* 1939, t. 2, p. 84), au sujet de l'efficacité du vaccin préparé à partir de cerveau de souris :

Partout où la vaccination a été mise en œuvre au cours d'une épidémie, celle-ci s'est arrêtée dans le délai de 15 à 30 jours (mai-juillet 1939).

Première vaccination : 6.756 ; vaccin de souris en suspension huileuse, puis suppression de la suspension huileuse et enrobage pur et simple au jaune d'œuf.

Vaccination en 1 temps : 10 unités par dose.

Pour les Européens et les Arabes urbanisés, plus sensibles que les indigènes, il faut prendre plus de précautions et faire une vaccination en 3 temps.

Vaccination en 3 temps :

1°) Vaccin inactivé (étuve) mort, insuffisant pour amener la protection contre le typhus exanthématique, mais qui prépare l'organisme à la deuxième inoculation.

2°) Deuxième injection : vaccin virulent, 1 unité-souris par dose.

3°) Troisième injection : 10 unités-souris par dose.

Les intervalles sont :

une semaine entre la première et la deuxième injection ;
trois semaines entre la deuxième et la troisième injection.

100.000 personnes ont été vaccinées par ce procédé en Tunisie.

Les mêmes auteurs publient, en 1941, dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique,* n° 8 à 10, p. 193 (Séance du 8 Octobre 1941), ce qui suit :

Sur 220.000 cas, aucun typhus murin vaccinal.

Cas de typhus vrai chez les vaccinés : 0,5 0/00 au maximum (échec de la vaccination). Ces vaccinations ont été pratiquées sur des sujets de tous âges, enfants, vieillards, femmes enceintes.

Les auteurs ont constaté l'extinction rapide des épidémies, la stérilisation durable des anciens foyers de typhus et leur conclusion est que cette méthode est excellente.

c) Procédé d'Hélène Sparrow, 1935-1937

En 1937, *H. Sparrow* (*Revue d'Immunologie,* 1939, p. 462) ayant obtenu un virus fixe de pouvoir pathogène connu, pur, très riche en rickettsias, procède, avec Mareschal, à des immunisations chez l'homme.

1) Les sujets humains inoculés par voie sous-cutanée avec de petites doses de rickettsias, correspondant à :

1 milliardième
1 millionième
1 millième

d'intestin de pou.

Pas de réaction Weil-Félix. Pas d'immunisation. Réagissent comme les témoins à l'injection d'épreuve.

2) Sujets inoculés avec 1/100e d'intestin de pou. : typhus inapparent. Immunisés. Weil-Félix positif.

3) Sujets inoculés avec 1/10e ou 1 intestin de pou, c'est-à-dire doses massives : typhus bénin. Typhus inapparent. Mais dans tous les cas, Weil-Félix positif et immunité consécutive.

En général, après instillation sur la conjonctive, voie moins sensible que la voie sous-cutanée, il faut, pour obtenir l'immunité, des doses plus fortes de 1/10e à 1 intestin de pou.

Les réactions humaines individuelles sont très prononcées, variant profondément d'un sujet à l'autre.

En résumé, 3 termes :

Inoculation de virus vivant détermine l'infection ;
Infection apparente ou inapparente. Réaction de Weil-Félix positive ;
Pas d'immunité consécutive sans réaction de Weil-Félix positive.

Chez les animaux de laboratoire :

Rat, sensibilité plus grande au virus murin que l'homme ;
Cobaye, sensibilité moins grande au virus épidémique que l'homme.

d) Procédé de Balteanu et Constantinesco

Nous avons rapporté dans le chapitre III le procédé de ces auteurs, consistant dans l'enrobage du virus dans l'huile d'olive. (*Bull. Acad. Med., Roumanie,* t. III, 1937, p. 289).

Balteanu et Constantinesco n'ont pu vacciner ni le cobaye, ni l'homme. Ils ont, de plus, infecté le cobaye deux fois sur treize, et provoqué chez l'homme une maladie inapparente démontrée par l'inoculation du caillot sanguin au cobaye, mais même dans ces cas, il n'y a pas eu d'immunité. (Rapporté par P. Giroud. *Bull. de l'Institut Pasteur,* 1939, p. 654, et 1938, p. 90).

Le fait qu'il y a absence d'immunité chez les sujets sans aucune réaction générale au cours du traitement vaccinal, même s'ils font une infection inapparente, est en opposition avec l'état d'immunité que la maladie détermine toujours. C'est, *pour les auteurs,* une preuve de plus que l'immunisation dans le typhus exanthématique est strictement conditionnée par l'emploi du vaccin à virus vivant, capable de déclencher un conflit entre l'organisme et l'agent pathogène.

e) **Procédé de Combiesco**

Cerveau, surrénale et rates de cobayes infectés par virus épidémique, enrobé dans la lanoline ou l'huile d'olive.

1.500 individus furent vaccinés sans incidents, mais ne furent pas éprouvés au point de vue immunité.

2) VACCINATION UTILISANT LES GERMES TUES

a) Procédé de Weigl, Pologne, 1920

R. Weigl, dans les *Archives de l'I. P. de Tunis,* t. XXII, p. 315, nous rapporte les statistiques suivantes :

1) *Statistique de Pologne* (1931-1932).

2.974 personnes vaccinées.

2.755 ont reçu 3 injections à 7 jours d'intervalle.

Aucun cas de typhus chez les sujets ayant reçu les trois injections (médecins, équipes de désinfection, entourage des malades).

Au contraire, le typhus s'observe lorsque la vaccination est pratiquée en cours d'incubation. Les signes, dans ce cas, apparaissent entre quelques jours et 15 jours jours après la première injection (0,5 % des sujets vaccinés).

Mais la maladie est souvent plus bénigne et plus courte dans ces cas. Pas d'inconvénient à vacciner en cours d'épidémie.

Weigl recommande d'inoculer aux personnes suspectes d'être en période d'incubation du sérum de convalescent en même temps que le vaccin (séro-prévention).

2) *Statistiques des missionnaires belges de Schent.*

Antérieurement à la vaccination, le typhus exanthématique était la maladie la plus redoutable pour les missionnaires, causant 83 % des décès.

Vaccination par le procédé de Weigl pendant 2 ans.

Pendant cette période, aucun cas de typhus.

Pendant cette même période, un missionnaire qui n'avait pas pu être vacciné, contracta le typhus et en mourut.

Les missionnaires des missions voisines continuent à être très éprouvés par le typhus (faits rapportés par Tchang et Cajdos).

3) *Expérience Nicolle et H. Sparrow* (que nous avons déjà rapportée plus haut).

Enfant : 3 inoculations vaccinales à 1 à 2 mois de distance.

Eprouvé par inoculation de virus (cerveau de cobaye de passage), s'est montré immunisé alors que les cobayes étaient infectés.

4) *Expériences directes des Laboratoires Weigl.*

a) La femme d'un des garçons de laboratoire qui servait de nourricier aux poux, avait été vaccinée par le vaccin de Weigl.

Son mari lui donna un jour plusieurs centaines de poux infectés à nourrir. La femme vaccinée ne s'infecta pas et, par suite, elle put nourrir pendant des années les poux du laboratoire.

Piqués accidentellement par des poux des mêmes lots, quatre des collaborateurs de Weigl ont contracté le typhus.

b) Deux autres personnes renouvelèrent l'expérience précédente. Après vaccination, elles servirent pour nourrir les poux infectés.

Un sujet non vacciné étant venu voir l'un des deux nourriciers précédents dans la chambre spéciale réservée à cette opération s'infecta, vraisemblablement par l'intermédiaire des crottes de poux (on sait, en effet, que le dépôt de ces crottes sur les muqueuses cellulaires ou nasales suffit à déterminer l'infection).

c) Les cobayes vaccinés immédiatement avant ou après l'inoculation de virus typhique s'infectent et font une maladie fébrile après une incubation prolongée. Mais le virus n'apparaît pas dans leur sang, qui se montre dépourvu de tout pouvoir infectant pour le cobaye et pour le pou, alors que le cerveau et les capsules surrénales infectent poux et cobayes.

Des observations ont été publiées de sujets qui, quoique vaccinés, ont contracté le typhus. De plus, l'immunité conférée est de courte durée. Mais ces faits ne nous paraissent pas de nature à diminuer la valeur de la vaccination par le procédé de Weigl. On en connaît de semblables pour toutes vaccinations (jennérienne, anti-typhique). Par contre, la possibilité, reconnue par tous, d'obtenir une immunité par le vaccin de Weigl établit un fait important, c'est la réalité de l'immunité vraie dans le typhus exanthématique.

Nous avons à signaler divers résultats publiés en 1938-1939.

1) L'expérience qui suivit la *Conférence Internationale de Genève,* 1937, au cours de laquelle le Docteur Ed. Sergent avait proposé aux auteurs des trois méthodes de vaccination contre le typhus épidémique européen, d'expérimenter les vaccins en Algérie.

Ces expériences de poursuivirent près de Sétif (Hauts-Plateaux) dans une région très peuplée. Le plan de chaque douar fut établi et dans chaque douar celui de toutes les maisons particulières. La

population fut dénombrée et chaque sujet numéroté dans chaque maison.

On pratiqua un étalement sanguin et une réaction de Weil-Félix ; tous les sujets présentant un Weil-Félix positif furent éliminés.

En juin 1938 : 2.268 sujets avaient été vaccinés ; 2.078 servirent de témoins.

Réactions vaccinales nulles.

L'étude de la réaction de Weil-Félix a été poursuivie chez une partie des vaccinés. Depuis un an, pas un cas chez les vaccinés. 15 cas de typhus chez les témoins. L'expérience se poursuit.

2) H. Mosing, au *Congrès de Médecine Tropicale d'Amsterdam,* 1938, t. I, p. 509, rapporte :

Que sur 160.000 vaccinés par la méthode de Weigl et exposés à la maladie (nombreux médecins, infirmières, personnel de laboratoire et équipes de désinfection, etc.), on n'a noté jusqu'ici à peine que quelques dizaines de cas d'allure légère et courte.

Dans le laboratoire de Weigl 40 personnes n'ayant jamais subi le typhus exanthématique, mais seulement vaccinées par le vaccin de Weigl, nourrissent jour après jour des milliers de poux infectés, sans contracter la maladie.

Dans un rapport général sur le typhus en Pologne, il déclare que 120.000 personnes ont été vaccinées en 10 ans. Typhus chez les vaccinés : 0,09 % tous bénins, aucun décès, l'immunité qui suit est à peu près la même que celle qui suit le typhus exanthématique. Car le typhus typique et grave ne confère pas une immunité absolue (Weigl, par exemple, a eu deux fois le typhus épidémique).

Mariani publie, en 1939, une statistique portant sur 13.076 vaccinations ; il signale quelques accidents locaux : 0,5 % phlegmons, quelques réactions générales ; dans 3 à 4 % des cas, clocher thermique à 38°. Dans 0,6 % des cas, réactions plus sérieuses.

Chez les vaccinés, 8 typhus dont 4 chez des personnes n'ayant reçu que 1 ou 2 injections ; trois de suite après les injections ; un 26 jours après la première injection.

Pas de résultats éloignés, faute de recul.

b) Procédé de Chrzanowski et Mosing

Ces auteurs ont donné, en 1933, (*Archives Institut Pasteur, Tunis*), les résultats de leurs études expérimentales sur le cobaye. Nous les transcrivons ici.

Le vaccin de crottes de poux :

1) Donne l'immunité complète au cobaye contre l'infection expérimentale.

2) Des doses minimes correspondant aux crottes éliminées par deux poux pendant trois jours ont immunisé le cobaye.

3) Il n'y a pas de réaction locale chez le cobaye immunisé.

4) Pas de réaction chez les sujets soumis à la même vaccination.

5) Des crottes datant de deux ans se sont montrées aussi actives et aussi inoffensives que des crottes fraîchement émises.

6) Un gramme de crottes suffit à immuniser 600 à 1.000 cobayes.

7) Le vaccin d'intestin est environ 1,5 fois plus actif que le vaccin de crottes (1,5 fois plus riche).

8) Le sérum de cobayes inoculés avec le vaccin de crottes montre des propriétés agglutinantes vis-à-vis des rickettsias, le titre du pouvoir agglutinant est en rapport avec la dose de vaccin inoculé et, dans le cas où l'inoculation est faite à trop faible dose pour provoquer une immunisation complète, il est proportionnel au degré d'immunité obtenu.

c) Vaccin de Castaneda-Zinsser, 1939

Ventemillas (vaccination against typhus fever with the Zinsser-Castaneda Vaccine. *J. d'Immunologie,* t. XXXVI, mai 1939, p. 339 et *Bull. I. P.*, mai 1940, p. 447), nous communique que le vaccin anti-typhique préparé en grande quantité avec des émulsions de rickettsias formolées (5 milliards d'organismes par cc). Ces émulsions rickettsiennes sont préparées à partir du rat irradié par les rayons X et inoculé soit avec une souche orchitique, soit avec une souche de type européen.

Un essai a été pratiqué avec le virus mexicain sur 12 individus inoculés en trois fois avec 4 cc d'une suspension de rickettsias contenant 1.300 millions d'organismes par cc.

Onze jours après, il éprouve les sujets par injection sous la peau du bras d'une émulsion de vaginale contenant environ 25 fois la dose minima nécessaire pour infecter le cobaye. Trois des individus sur 12 font des réactions fébriles légères pendant 5 jours, 9 jours après l'épreuve.

d) **Vaccin de P. Durand, de P. Durand et P. Giroud**

Dans un *Compte Rendu de l'Académie des Sciences,* de juin 1942, *P. Durand* nous donne le résultat d'une enquête qu'il a faite à Alger récemment :

1° L'immunité croisée entre typhus murin et typhus historique existe certainement.

La maladie apparente protège certainement, dans un grand nombre de cas, 90 % ; le typhus murin, maladie, protège contre le typhus historique ; la durée de cette immunité est variable avec la gravité de la maladie apparente et avec les individus. Pour G. Blanc, elle est de 4 à 5 ans au moins.

La maladie inapparente provoquée par les virus vaccinaux atténués (Blanc-Laigret) provoque l'immunité, mais dans une proportion beaucoup plus faible de l'ordre de 50 à 60 % seulement.

Vaccin Durand souris (formol)	90 %
Vaccin Durand souris (xanthate de potassium)	95 %
Vaccin de Blanc	55 %
Vaccin de Laigret	35 %

2° La vaccination avec les rickettsias tuées est hétérologue (la vaccination avec vaccin mort à rickettsias prowazeki ne protège que très peu contre le typhus murin).

Il existe de nombreuses observations d'hommes de laboratoires qui ont fait un typhus murin alors qu'ils étaient vaccinés au vaccin de Weigl.

Donc, à employer des vaccins tués, il faut absolument des vaccins homologues.

P. Durand, M. Béguet, R. Horrenberger et B. Renoux, dans un article (*Bulletin Ac. Médecine,* t. CXXVI, n^{os} 26-27, 28 juillet 1942), confirme les données exposées plus haut et publie un tableau dont nous extrayons ce qui suit :

Vaccins *non* vivants :

Souris formolée, 3 injections	80,9 %	8/10^{e}
Lapin formolé, 3 injections	80 %	8/10^{e}
Souris xanthate, 3 injections	95 %	9/10^{e}
Souris xanthate, 2 injections	69 %	7/10^{e}

Vaccins *vivants :*

Blanc	56 %	6/10e
Laigret, scarifications	33 %	4/10e
Laigret, 2 injections	42 %	4/10e

Ces chiffres donnent la proportion approximative de sérums neutralisants après la vaccination.

Ces expériences ont été réalisées sous le contrôle de E. Sergent sur 290 sujets choisis d'un pénitencier d'Algérie (élimination a été faite des individus ayant présenté des maladies intercurrentes ou des troubles de la coagulabilité sanguine).

CONCLUSIONS

Valeur des procédés de vaccination

Les auteurs ont fourni les résultats publiés ci-dessus.

Il nous faut constater :

1° *Que l'on ne dispose pas d'un travail d'ensemble* sur les principaux vaccins proposés (avec essais parallèles dans des zones déterminées et dans des conditions comparables). Ceci a été projeté et réalisé sur une petite échelle.

2° Des chiffres publiés plus haut, nous retiendrons :

Procédé Blanc n° 1, à rejeter ;
Procédé Blanc n° 2, 35 % de sujets immuns ;
Procédé Laigret, 35 % ;
Procédé Weigl, paraît excellent au point de vue immunisation ;
Procédé P. Durand : Formol ..... 90 % ;
Xanthate de K ..... 95 %.

3° Les auteurs publient souvent des chiffres de vaccinations pratiquées, mais n'ont pas (cela leur a été souvent impossible) suivi les vaccinés pendant les mois ultérieurs.

a) La valeur de leur vaccination se concrétise dans le fait qu'une zone épidémique vaccinée a vu progressivement le nombre des cas nouveaux diminuer.

A ce sujet, il nous faut faire deux réserves :

I. — L'évolution habituelle de l'épidémie (en dehors de toute vaccination) peut se représenter sous la forme d'une courbe en cloche présentant une première portion d'accroissement (extension de l'épidémie), un maximum et une zone de descente progressive, l'extinction de l'épidémie se réalise d'elle-même. Il ne faudrait pas conclure d'une vaccination pratiquée au maximum de la courbe, qu'elle a éteint le foyer épidémique.

II. — La vaccination n'est jamais le seul moyen mis en œuvre pour lutter contre l'extension du typhus. Il faut faire une place à

l'épouillage systématique, à l'isolement des typhiques et des contacts, à l'interdiction des déplacements, etc... Toutes mesures qui peuvent modifier l'évolution de l'épidémie en cause.

Il serait donc utile, à l'avenir, d'étudier l'ensemble de l'épidémie à l'aide des renseignements fournis par la statistique, d'établir pour chaque foyer une courbe représentative et de situer sur cette courbe le moment de la vaccination et le moment où l'on peut escompter une immunité.

L'allure générale de la courbe est-elle ou non modifiée par la vaccination (cassure, chute verticale) ? La comparaison avec des travaux analogues pratiqués sur des collectivités voisines non vaccinées permettra de répondre à cette question.

b) Il serait également possible de pratiquer chez tous les sujets vaccinés d'une zone déterminée un examen du sang, afin d'étudier l'immunité.

Valeur de la vaccination

1° *Est-il possible d'établir une immunité à l'aide des germes tués ?* Oui. Exp. de Weigl-P. Durand.

2° Quelle est la *durée* de cette immunité ?

Il existe des variations individuelles considérables.

Qu'elle est sa *qualité ?*

Ce pouvoir protecteur est toujours moins intense que celui qui est conféré par la maladie naturelle. Il faut donc des doses très fortes de germes tués (réalisé par P. Durand. Ce doit être une nécessité).

Efficacité

A. — Point de vue individuel.

Le sujet n'est jamais protégé contre une dose massive de germes infectants.

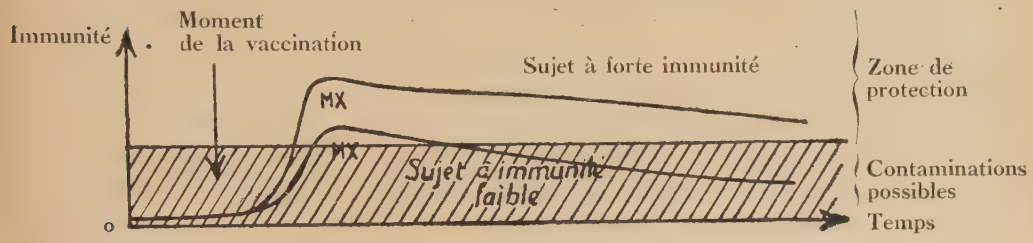
Il faut, pour que cette immunité soit suffisante :

— Que la contamination se soit faite dans les conditions habituelles (faible quantité de germes).

— Si l'immunité est insuffisante, on aura une maladie bénigne là où le sujet non vacciné aurait fait une affection grave. (Il existe des formes sévères des sujets vaccinés, il semble — dans les cas où le terrain n'est pas déficient — qu'il y a alors une surcontamination : c'est le cas des fièvres typhoïdes coquillagères, par ex.).

— Cette immunité varie d'ailleurs avec le terrain du sujet (variations individuelles, races), certains ne feront qu'une immunité légère (anti-corps faibles ? peu abondants ? persistant peu ?).

Dans ce cas, l'expérimentation pourrait fournir d'utiles renseignements. Recherche des anti-corps dans le sang.



En fin de compte : la dose standard de vaccin est insuffisante pour certains sujets et dans certains cas (contamination massive).

Mais l'augmentation de la dose vaccinale ne peut se faire indéfiniment, car le pouvoir toxique n'est pas nul.

B. — Point de vue collectif.

— La vaccination détermine une baisse moyenne des contaminations (seules seront efficientes les fortes contaminations qui donneront des affection bénignes).

Ceci est également valable pour d'autres vaccinations (vaccin anti-pesteux, par exemple), si l'inoculation est massive (forme pneumonique), la vaccination n'a que peu d'effet.

— Pour la vaccination collective à grande échelle ;

1) Le vaccin de Weigl, les cultures de tissus sont des procédés inutilisables.

— Le principal inconvénient du procédé de Weigl est sa technique de préparation difficile et son rendement faible. En cas d'épidémie importante, jamais il ne permettrait, quels que soient les moyens matériels dont on dispose, d'obtenir les quantités de vaccin nécessaires à la préservation de grandes collectivités. Les procédés de Castaneda et P. Durand permettront peut-être de résoudre le problème.

Le vaccin de Weigl est satisfaisant au point de vue immunité, celle-ci nous démontre la réalité de l'immunité vraie dans le typhus exanthématique.

Rappelons, au sujet du rendement de ces vaccins, qu'il faut 10^{11} doses infectantes pour vacciner, soit 100 poux (1 pou = 10^{9} Rickettsias P.), 1 poumon de souris = 10^{12} doses.

2) *Vaccins par virus vivants :*

Réactions vaccinales rares. Quantité de virus importante. Mais la maladie murine n'est pas sans danger.

Danger individuel : formes sévères du typhus murin (pas avec les doses employées).

Danger collectif : création de foyers endémiques nouveaux de typhus murin.

C'est un virus atténué ; son efficacité, du point de vue individuel, est assez faible, 55 % (on a autant de chance de vacciner le sujet choisi que de le laisser non immunisé) ; mais au point de vue collectif, cette proportion n'est plus négligeable (la moitié de la population sera protégée).

Pour terminer, nous ne pouvons mieux faire que rappeler quelques-unes des conclusions du rapport de 1937, à la Section d'Hygiène de la S. D. N. :

« Les experts recommandèrent formellement que dans les pays menacés par le typhus, mais encore indemnes, on vaccine le personnel médical sanitaire et auxiliaire avec un vaccin tué ; ils indiquèrent, en revanche, qu'on pouvait, si le typhus éclatait, pratiquer la vaccination en masse avec des virus-vaccins vivants. »

Nous tenons à reproduire le texte même de cette déclaration, pour bien montrer la prudence avec laquelle le comité d'experts a rédigé sa conclusion. Dans une controverse récente entre Burnet et les représentants de l'Ecole Polonaise, ces conclusions ont, en effet, été interprétées de façon différente. Or, le dernier paragraphe de ce rapport nous semble encore plus important que le précédent :

« Les experts n'ont pas jugé devoir recommander nommément tel ou tel type de vaccin, aucun d'entre eux n'étant complètement sorti du stade expérimental. Ils ont estimé que la responsabilité du choix et de la préparation de ces vaccins incombait aux autorités sanitaires du pays dans lequel les vaccins doivent être employés. »

Conduite à tenir

Des lignes qui précèdent, nous pouvons essayer de dégager une conduite à tenir :

1° Nous désirons vacciner un très petit groupe de sujets qui vont se trouver au contact de typhiques (médecins, infirmières, etc.).

— Il faut obtenir une protection individuelle à peu près certaine pour chacun des sujets ;

— La question « quantité de vaccin » ne se pose pas.

Nous choisirons, en l'état actuel de nos connaissances, le vaccin de P. Durand (forme nouvelle au xanthate de K), qui nous assure 95 % de réussites.

Nous écartons en même temps le danger individuel qui accompagne l'emploi d'un virus vivant.

2° En présence d'une *épidémie de typhus,* il nous faut vacciner une *collectivité importante* qui est menacée.

— Il faut un vaccin facile à préparer en quantité importante ;

— La protection individuelle cède le pas à la protection de la collectivité.

Nous nous adresserons aux virus-vaccins vivants : vaccin de Blanc n° 2, qui assurera 55 % de protection de la population.

Mais il nous faut tenir compte d'un fait : il faut éviter de créer des foyers nouveaux d'endémie de typhus murin. On ne sera donc autorisé à vacciner avec ces virus vivants que dans une zone d'endémie ou d'épidémie.

Dans les autres cas « zone indemne de typhus murin », il faudrait envisager l'application du vaccin P. Durand ou Castaneda. Des améliorations de technique accroîtrons vraisemblablement le rendement de ces deux vaccins.

Nous formons le vœu que, sans attendre qu'une épidémie massive (toujours à craindre en ces périodes troublées) ne fasse son apparition, une vaste expérience collective et comparative soit entreprise.

Une commission devrait être, dès maintenant, désignée, qui fixerait et réglerait minutieusement les détails des expériences de vaccination. Ainsi, en peu de temps, des documents précis et impartiaux pourraient être obtenus qui, sur cette question si controversée, apporteraient une clarté nouvelle et donneraient enfin aux autorités sanitaires une arme efficace dans la lutte contre le typhus épidémique.

Lu et approuvé :
Marseille, le 11 Janvier 1943
Le Président de Thèse:
H. VIOLLE

Vu et approuvé :
Le Doyen :
Lucien CORNIL

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 20 Janvier 1943
Le Recteur : Pierre MARTINO.

METHODES DE VACCINATION A VIRUS VIVANTS ET A VIRUS MORTS

Avantages et inconvénients

VACCINS VIVANTS

Avantages

1° Apparition d'un état de protection. — Sa précocité (prémunition) : a) dès le deuxième jour ; b) sa durée (prémunition ou immunisation ou prémunition suivie d'immunisation). De l'ordre de 5 ans ; c) son intensité très prononcée vis-à-vis de l'espèce de virus employée ; d) son intensité vis-à-vis d'un grand nombre d'espèces de virus, d'où utilisation d'espèces peu pathogènes contre des espèces très pathogènes.

2° Inoculation chez l'homme d'un nombre de germes vivants infime, d'où utilisation d'un très petit nombre d'animaux pour des milliers de doses vaccinantes.

3° Prix de revient généralement peu élevé.

Inconvénients

1° Emploi exclusif de virus murin, moins pathogène.

2° *Immunité croisée inférieure à immunité homologue* : préférable de vacciner contre le typhus épidémique avec le virus du typhus épidémique (plus de durée et plus d'étendue) qu'avec le virus du typhus murin.

3° *Dosage et titrage précis du virus* : impossibilité, d'où si destruction rapide des germes : pas d'effets d'immunisation.

Si multiplication rapide des germes, danger parfois mortel.

4° *Dosage et titrage de la réceptivité d'un organisme neuf* : impossibilité (variable avec la race, la collectivité, l'individu).

5° *Dosage et titrage d'un organisme vacciné* : impossible à déterminer.

6° Possibilité de dissémination du virus murin :

a) Dans le voisinage, par les ecto-parasites (puces et particulièrement poux). A éviter dans les pays indemnes. A risquer dans les pays contaminés.

b) Chez le sujet même (voir plus haut) surtout en état de déficience.

7° Préparation délicate. Exige très grande surveillance.

VACCINS MORTS

Avantages

1° Pas d'infection par virus chez le vacciné.

2° Pas de dissémination du virus pour l'entourage.

3° Vaccins inoffensifs.

4° Pas de réactions graves chez le vacciné.

5° Possibilité du dosage du vaccin.

6° D'où possibilité d'immunisation régulière, constante.

7° Vaccin se conservant plusieurs années.

8° Vaccin prêt extemporanément.

9° Vaccination aisée à pratiquer.

10° Pas de dangers si vaccination faite en période d'incubation.

11° Possibilité de combiner immunisation passive (sérum préventif) avec immunisation active (vaccination) chez l'homme normal en période d'incubation.

Inconvénients

1° Quantité massive des germes à injecter pour immuniser, d'où concentration et purification des vaccins.

2° Multiplicité des injections.

3° Vaccins homologues, c'est-à-dire ne donnant pas d'immunisation croisée (protège mal contre le typhus murin).

4° Nécessité de préparer vaccin avec virus humain, et si possible avec souche locale.

5° Immunisation généralement brève (plus courte qu'avec virus murin vivant) (maladie inapparente ou vraie).

6° Préparation délicate.

7° Prix de revient relativement élevé.

LES TROIS TYPES DE TYPHUS IMPLANTES EN FRANCE

NOMS CORRECTS	SYNONYMES	SUJETS CONSERVANT LE VIRUS	ESPÈCE DE RICKETTSIAS	TRANSMISSION A L'HOMME DE CE VIRUS PAR LES PARASITES	PRONOSTIC DE LA MALADIE	SAISONS OÙ ELLE APPARAIT
Typhus exanthématique humain	— Typhus exanthématique épidémique. — Typhus épidémique. — Typhus historique. — Typhus européen.	Homme	R. prowazeki	Poux	Très grave	Epidémique en toutes saisons
Typhus exanthématique murin	— Typhus exanthématique endémique. — Typhus murin.	Rat	R. mooseri	Puces	Bénin	Endémique
Typhus exanthématique canin	— Typhus exanthématique endémique d'été. — Fièvre boutonneuse. — Fièvre exanthématique du littoral méditerranéen.	Chien	R. coroni	Tiques	Sérieux	Eté Automne

PROCEDES DE VACCINATION CHEZ L'HOMME CONTRE LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE EPIDEMIQUE. — METHODES ACTUELLEMENT UTILISEES (Empire Français)

AUTEURS DU VACCIN	LABORATOIRE INSTITUT PASTEUR	CARACTÈRE DU VACCIN	LE VACCIN COMPREND :	PRÉPARATION DU VACCIN PAR LE MÉDECIN	NOMBRE D'INJECTIONS	INTERVALLE ENTRE LES INJECTIONS
BLANC et BALTAZARD	I. P. Maroc *1938*	Vaccin vivant	2 poudres séparées : le virus ; l'excipient	Diluer 1 ampoule de virus sec dans un milieu isotonique tamponné, bilié.	1	—
LAIGRET et DURAND	I. P. Tunis *1939*	Vaccin vivant	2 poudres séparées : le virus ; l'excipient	Diluer la dose de poudre (contenant virus + excipient - soit environ : 5 centigrammes) dans 1 cc. d'eau distillée.	2 1re injection : 1/5me de la dose 2e injection : 1 dose	20 jours
P. DURAND et P. GIROUD	I. P. Tunis I. P. Paris *1940*	Vaccin tué	1 seul produit (virus + excipient)	Aucune préparation à effectuer.	3 1re injection : 0 cc. 5 2e injection : 1 cc. 3e injection : 1 cc. 5	8 jours
P. DURAND et P. GIROUD modifié par P. GIROUD	I. P. Paris	Vaccin tué	1 seul produit	Aucune préparation à effectuer.	1re inj. : 1 cc. 2e inj. : 1 cc. 3e inj. : 1 cc.	8 jours

METHODES RECENTES DE SERO-PROPHYLAXIE

AUTEURS	ANNÉE	PAYS	ESPÈCE DE VIRUS	ANIMAUX INFECTÉS DE VIRUS	ORGANES VIRULENTS INJECTÉS COMME ANTIGÈNES	ANIMAL PRODUCTEUR DE SÉRUM	OBSERVATIONS
ZINSSER et CASTANEDA	1934	Mexique	Virus murin mexicain	Souris	Rickettsias formolées puis vivantes provenant des poumons.	Cheval	— Effet thérapeutique net vis-à-vis du Typhus murin au Mexique ; douteux vis-à-vis du Typhus épidémique. — Action préventive : assez nette contre Typhus épidémique.
BUSTAMENTE VARELA et RIOS-NERI	1935	Mexique	Virus murin mexicain	Rats	Rickettsias vivantes provenant du péritoine.	Cheval	Sérum purifié concentré. — Effet préventif net vis-à-vis du Typhus murin du Mexique.
MOSING	1938	Pologne	Virus humain	Poux	Rickettsias vivantes provenant des intestins.	Brebis	— Effet préventif net contre Typhus épidémique.
DURAND et BALOZET	1940	Tunis	Virus humain	Souris	Rickettsias formolées puis vivantes provenant des poumons.	Cheval ou Ane	— Effet thérapeutique net contre Typhus épidémique. Une seule dose massive de 100 cc. intramusculaire. — Action préventive : *a fortiori*, efficacité nette contre Typhus épidémique.

Doses moyennes préventives : 1° Sérum ordinaire = 10 cc. en moyenne
2° Sérum purifié = 5 cc. en moyenne

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON et GOLDBERGER. — Natural and induced immunity to typhus fever. *Journ. Of Inf. Dis.*, 1912, t. II, p. 402.

BALTEANU et CONSTANTINESCO. — Essais de vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide de virus historique enrobé dans l'huile. *Bull. Acad. Med.*, Roumanie, t. III, 1937, p. 289 et *Off. Intern. Hyg. Publ.*, 1937, t. XXIX-II, p. 2328. Rapporté par P. Giroud. *B. I. P.*, 1938, p. 90 ; 1939, p. 654.

— Essais de vaccination dans le typhus exanthématique. Action de l'huile d'olive sur le virus épidémique. *C. R. Biol.*, t. CXXIV, p. 690.

BART C. WOLBACH. — *Revue d'immunologie,* t. VI, pp. 350-351.

BENHAMOU. — Le typhus exanthématique in Encyclopédie Médico-Chirurg.

BIRAUD Y. et DEUTSCHMAN. — Typhus et autres affections exanthématiques à rickettsias. Rapport Sect. d'Hygiène, secrétariat S. D. N., 1936, janvier-mars, nos 1-2, p. 1 ; 1936, juillet-septembre, Nos 7-9, p. 99. *Ce numéro contient la bibliographie de* 1930 *à* 1936.

BLANC G. — Histoire et enseignement d'une vaccination contre le typhus exanthématique faite à Petitjean. *Revue d'Hygiène,* 1936, t. LVIII, p. 252.

— *Paris Médical,* 1934, t. XXIV., p. 471.

— *Congrès Med. Tropic,* Amsterdam, 1938, t. I, p. 509.

Blanc G. et Baltazard. — Longévité du typhus murin chez la puce. *C. R. Ac. des Sc.*, t. CCII, 1936, p. 1461.

— L'influence du jeûne sur le développement du typhus murin. X. Chéopix. *C. R. Ac. des Sc.*, t. CCII, 1936, page 2191.

— Longue conservation à sec du virus du typhus murin dans les déjections de puces infectées. *C. R. Ac. des Sc.*, t. CCIV, 1937, p. 919.

— *C. R. Ac. des Sc.*, t. CCIV, 1937, p. 1046.

— Action de la bile sur le virus du typhus murin. *C. R. Soc. de Biologie*, t. CXXIV, 1937, p. 428.

— Réceptivité comparée du cobaye et de l'homme au virus du typhus murin. *C. R. Soc. de Biologie*, t. CXXVIII, p. 733.

— Non transmission à l'homme du typhus murin par piqûres de puces infectées. *Bull. Ac. Méd.*, t. CXVII, 1937, p. 434.

— Utilisation du virus desséché par la préparation d'un vaccin contre le typhus exanthématique. *Bull. Ac. Méd.*, t. CXVIII, 1937, p. 166.

— La contamination par voie muqueuse. Mécanisme habituel de transmission du typhus murin dans la nature, etc. *Bull. Ac. Méd.*, t. CXX, 1938, p. 109.

— *Arch. I. P.*, Maroc, t. I, 1937, p. 765.

— Comportement du virus du typhus épidémique chez la puce du rat. *Bull. Ac. Méd*, t. CXXIII, 1940, p. 126 ; *Bull. Ac. Méd.*, t. XII, 1942.

— La vaccination contre le typhus exanthématique par virus vivant. Son application au Maroc. *Revue d'Hygiène*, 1939-40, p. 593, n° 9.

Blanc et Baltazard. — *Bull. Ac. Méd.*, 17 février 1942.

Blanc G. et Gaud. — Vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. Premières applications de la méthode par vaccin vivant bilié. *Bull. Ac. Méd.*, 1935, t. CXIII, p. 407.

Blanc G.-Noury et Baltazard-Barnéoud. — *Compte Rendu Ac. des Sc.*, 1935, t. CCI, p. 1226.

Breinl. — *Z. für Backt*, 1933, t. CXXX, p. 316.

Cancacuzène. — L'épidémie du typhus exanthématique en Roumanie. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 1920, t. XIII, p. 269 et typhus exanthématique. *J. M. F.*, février 1921.

Castaneda. — Experimental pneumonia produced by typhus rickettsia. *Am. J. of Path.*, 1939, t. XV, p. 467.
J. Inf. Dis, 1930, t. II, p. 195.

Castaneda et Zinsser. — *J. Exp. Méd.*, 1930, t. II, p. 661.

Ceder, Dyer, Rumreich et Badger. — Typhus virus in faeces of infected fleas (X. Cheopis). *U. S. Pub. Health Rep.*, 1931, t. XLVI, p. 3103.

Chrzanowski B. et Mosing. — Sur l'emploi des rickettsias des crottes de poux pour la vaccination contre le typhus exanthématique. *Arch. I. P., Tunis*, 1933, t. XXII, p. 346.

Combiesco. — Virus du typhus exanthématique épidémique (historique) en excipient gras. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 483.

— Compte rendu de la session extraordinaire de mai 1937 du Comité permanent de l'office intern. d'Hygiène publ. *Rev. Hyg. et Méd. Prév.*, 1937, t. LIX, p. 597.

— Congrès d'Alger de la Fédération des Soc. des Sc. Médic. Afrique du Nord, Alger, mars 1937.

Cox H.-R. — *U. S. Pub. Health Rep.*, 1939, t. LIV, p. 1070.

— Use Of Yolk sac of developing chick embryo as medium for growing rickettsia of Rocky Mountain Spotted Fever and Typhus Group. *U. S. Pub. Health Rep,* 1938, t. LIII, p. 2241.

Durand P. — *Compte rendu Ac. des Sc.*, juin 1942.

Durand P., Béguet M.; Horrenberger R. et Renoux G. — Recherche du pouvoir neutralisant du sérum des vaccinés contre le typhus exanthématique. *Bull. Ac. Méd.*, 28 juillet 1942.

Durand P. et Giroud P. — Essais de vaccination contre le typhus historique au moyen de rickettsias tuées par le formol (souches pulmonaires). *Arch. I. P. Tunis,* 1940, t. XXIX, p. 25.
C. R. Ac. des Sc., 1940, t. CCX, p. 493.
Arch. I. P. Tunis, 1940, t. I, p. 26.

Durand P. et Sparrow H. — Développement dans les poumons de souris de virus typhique et boutonneux instillé par voie respiratoire. *Arch. I.P. Tunis,* 1940, t. XXIX, p. 1.

Dyer. — *U. S. Pub. Health Rep.*, 1934, t. XLIX, p. 224.

Dyer, Ceder, Badger. — Expérimental transmission of endémic typhus fever of the U. S. A. by the rat flea X. Cheopis. *U. S. Pub. Health Rep,* t. XLVI, p. 2415, 1931.

Dyer, Ceder, Rumreich et Badger. — Typhus fever the rat flea X. Cheopis in experimental transmission. *U. S. Pub. Health Rep, t.* XLVI, p. 1869, 1931.

Dyer, Ceder, Lilie, Rumreich et Badger. — Typhus fever. The experimental transmission of Endemic typhus fever of the U. S. by the rat flea Xenopsylla Cheopis. *U. S. Pub. Health Rep.* t. XLVI, p. 2481, 1931.

Dyer, Rumreich, Badger. — A virus of the typhus derived from fleas collected from wild rats. *U. S. Pub. Health Rep.*, 1931, t. XLVI, p. 334.

Gaud et Bonjean. — *Bull. I. d'Hyg. Maroc,* déc. 1938, 6-65. *Off. Intern. d'Hyg. Publ.*, 1939, p. 1598.

Giroud et Panthier. — Microbiologistes de langue française, 4 décembre 1941.

Giroud P. — *Compte Rendu Biol.*, 1938, t. CXXVII, p. 397.

— Congrès d'Amsterdam C. R., 1928.

Joyeux. — Typhus et fièvre exanth. *Mars. Méd,* n° 27, p. 251.

Kemp. — *J. Americ. Med. Ass.*, 1931, t. XCVII, p. 775.

Kliger I.-J., Aschner M. — Cultivation of european type of typhus rickettsia in presence of live tissue. *Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. XXXI, p. 349.

Kuczinski Max. — Die Eneger des Fleck und Felsen Giebers, 1 vol., Springer, Berlin 1927.

Laigret J., Durand. — La vaccination contre le typhus exanthématique. Nouvelle technique de préparation du vaccin. Emploi du cerveau de souris. *C. R. Acad. de Méd.*, 1939, p. 84, t. II).
Bull. Soc. Path. Ex., 1940, p. 227. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1941, p. 183.

— Précisions techniques sur le vaccin vivant et enrobé contre le typhus exanthématique. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1941, n° 8 à 10, p. 193.

Laigret J., R. Durand, J. Belfort et J. Lefaucheux. — La vaccination contre le typhus exanthématique par le vaccin enrobé de l'I. P. de Tunis (Vaccin Nicolle-Laigret). Examen critique des résultats de 32.000 vaccinations. *Arch. I. P. Tunis,* t. XXVI, septembre 1937, pp. 453-623. *Bull. I. P.*, 1938, pp. 92-93 (P. Giroud résumé).

Laurens M., Fort et M. Bernier. — La vaccination contre le typhus exanthématique. L'expérience marocaine 1937-1938. Application en milieu militaire à Casablanca. *Rev. Serv. Sanit. Milit.*, t. CX, 2 février 1939, pp. 157-195). *Office Intern. d'Hygiène publique*, 1939, p. 1295 (résumé).

Lemaire. — Fièvre boutonneuse et pseudotyphus E. M. C.

Lepine B. — Recherches sur le typhus exanthématique et sur son origine murine. *Ann. I. P.*, t. LI, 1933, p. 290.

Levaditi et Lepine. — Typhus et fièvre exanthématiques. Les Ultravirus. Chez Maloine, édit.

Martin René, Vittoz A., Sureau B. et Bourcart N. — Valeur prophylactique du vaccin Durand-Giroud. *Bull. Ac. Méd.*, 3 novembre 1942.

Mariani. — (Cf. Roche), 1939.

Maxcy. — *U. S. Pub. Health*, 1926, t. XLI, p. 1213.

— An epidemiological study of endemic typhus (Brill's disease). *U. S. Pub. Health*, 1926, t. XLI, p. 2967.
U. S. Pub. Health, 1929, t. XLIV, p. 589.
U. S. Pub. Health, 1929, t. XLIV, p. 1736.

Mooser. — *J. Inf. Dis.*, 1928, t. XLIII, p. 261.
J. Amer. Med. Ass., 1928, t. XCI, p. 19.
J. Inf. Dis., 1929, t. XLIV, p. 186.

Mooser, Castaneda et Zinsser. — *J. Exp. Med.*, 1931, t. LIV, p. 567.

Mooser, Varela, Pilz. — *J. Exp. Med.*, 1934, t. LIX, p. 137.

Neill. — *U. S. Pub. Health Rep.*, 1937, t. XXXII, p. 1105.

Nicolle. — *Bull. I. P.*, n° 1, 15 janvier 1920, p. 1 et suivantes.
Bull. I. P., 30 janvier 1920.

Nicolle et Blaizot. — *Compte rendu Acad. Sciences*, 1915, 161, 646. *Arch. I. P. Tunis*, 1916, 9, 127.

NICOLLE Ch. — *Arch. I. P. Tunis,* 1932, t. XXI, p. 20. 1932, t. XXI, p. 32.

NICOLLE Ch., LAIGRET J. et GIROUD P. — Passage du virus exanthématique par voie digestive chez le rat. *Arch. I. P. Tunis,* 1933, t. XXII, p. 326.

— *Bull. Soc. Path. Ex.,* 1933, t. XXVI, p. 316 et p. 375.

NICOLLE et CONSEIL. — *Ann. I. P.,* 1911, t. XXV, p. 109.

NICOLLE, CONSEIL et CONOR. — *Compte rendu Ac. Sciences,* 1911, t. CLII, p. 1632.

NICOLLE, COMTE et CONSEIL. — *Compte rendu Ac. Sc.,* 1911, t. CLIII, p. 578.

NICOLLE et GIROUD. — *Compte rendu Ac. des Sc.,* 1934, t. CXCIX, p. 1553.

— *Arch. I. P. Tunis,* 1935, t. XXIV, p. 8.

— *Arch. I. P. Tunis,* 1935, t. XXIV, p. 47.

NICOLLE et LAIGRET. — *Arch. I. P. Tunis,* 1932, t. XXI, p. 251.

— *C. R. Ac. Sciences,* 1935, CCI, p. 372.

— *Arch. I. P. Tunis,* 1936, t. XXV, p. 40.

NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER et PIROT. — *Compte Rendu Ac. Sc.,* 1932, t. CXCIV, p. 1704.

NIGG Cl. — *J. Exp. Méd.,* 1935, t. LXI, p. 17.

NIGG Cl. et LANDSTEINER. — *J. Exp. Méd.,* 1932, t. LV, p. 563.

OTTO et MUNTER. — La réaction de Weill Félix chez le rat et le lapin. Traité de Kolle et Wassermann, t. VIII, p. 1135.

PALACIOS P., CHAVEZ F. et AVENDANO O. — *Rev. de Bactério de Chile,* t. IV, mai 1935, p. 49.

— *Bull. I. P.,* 1938.

PARROT Georges. — Le problème de l'immunité dans les Rickettsioses. *Thèse Alger,* 1937.

RAYNAUD. — Quelques données récentes sur le typhus exanthématique. *Thèse Marseille,* 1940.

ROCHE L. — Les pneumonies exp. à Rickettsia. Application à l'immunologie des fièvres exanthématiques. *Thèse Alger.* 1940.

SPARROW et P. MARESCHAL. — *Revue d'imm.,* 1939, p. 462.

STARZYK. — Virulence et pouvoir immunisant de Rickettsia Prow. conservés en dehors de l'organisme du pou. *Arch. I. P. Tunis,* t. XXVII, fasc. 3, 1938, p. 263.

VENTEMILLAS. — Vaccinations against typhus fever with de Zinsser-Castaneda vaccine. *J. Immun.,* t. XXXVI, mai 1939, page 339.

— *Bull. I. P.,* mai 1940, p. 447.

VIOLLE. — *Bull. Ac. Méd.,* 1936, 28, 143 — 1937, 118, 311 — 1937, 118, 809 — 1938, 31, 263.

VIOLLE et PIERI. — Les Mal. Méditerranéennes.

WEIGL R. — *Bull. Ar. Pub. Sc. Méd.,* 1930, p. 1.

— *Arch. I. P. Tunis,* 1933, t. XXII, p. 315.

WOLBACH, TODD et PALFREY. — Etiology and Pathology of typhus. *Harvard. Univers. Press. Gamb.,* Marseille, 1922.

ZINSSER H. — *Revue d'Immunologie,* t. VI, n° 5, pp. 350-351.

Zinsser H. — The rickettsia diseases varieties. Epidemology and Geographical distribution. *Amer. Jour. of Hyg.*, t. XXV, 1937, p. 430.

— *Bull. I. P.*, 1938, p. 65

Zinsser, Castaneda et Seastone. — *J. Exp. Med.*, 1931, t. LIII, p. 333.

Zinsser H., Fitz Patryck F. et H. Fei. — *J. Exp. Méd.*, 1939, t. LXIX, p. 175.

Zinsser H., Hivei Fitz Patryck. — *Proc. Soc. Biol. Méd.*, 1938, p. 285.

Zinsser et Castaneda. — *J. Exp Méd.*, 1930, t. LII, p. 649 ;
1930, t. LII, p. 865 ;
1933, t. LVII, p. 391 ;
1934, t. LIX, p. 471.

Table des Matières

INTRODUCTION 13

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS 15

Préambule 15

Historique 18

Foyers endémiques de typhus exanthématique 19

Facteurs qui conditionnent les grands réveils épidémiques 19

Terrain : Agent de transmission 20

Virus : Conception classique de Nicolle 20

Conception moderne de Blanc 21

Expériences de Starzyk et Blanc 22

Conclusion de ces expériences : Prophylaxie 23

CHAPITRE II

BASES DE LA VACCINATION 27

A) Germes tués 27

Le problème de l'immunité 27

Immunité vraie post-infectieuse 27

Prémunition 28

Critique de cette opinion 30

B) Germes vivants 33

Généralités 33

Typhus murin 33

Historique — Généralités 33

Rapports entre typhus murin et typhus historique 35

Autres classifications des divers virus — Synonymie 37

Les maladies expérimentales 43

Conclusions de cette étude expérimentale 50

Différenciation de ces deux virus 50

Vérification de l'immunité croisée 50

CHAPITRE III

Méthodes vaccinales 51

A) Par les virus vivants 51

1° *Procédé G. Blanc et Baltazard (Maroc)* 51

a) *Première méthode* 1934 51

b) *Deuxième méthode* 1938 52

2° *Procédé de Laigret, Nicolle et Laigret, Laigret et Durand* 55

a) *Laigret et Nicolle* 1936 55

b) *Laigret et Durand* 1939 56

c) *Laigret, voie dermique* 1940 59

3° *Méthode d'H. Sparrow et P. Mareschal (Tunis)* 1937 60

4° *Autres méthodes utilisant les virus vivants* 61

a) *Combiesco* 1937 61

b) *Balteanu et Constantinesco* 61

Etude critique de ces méthodes vaccinales 61

B) Par les virus tués 64

1° *Weigl (Pologne)* 1929 64

2° *Chrzanowski et H. Mosing (Pologne)* 1933 65

3° *Castaneda (Mexique)* 1939 66

4° *P. Durand (Tunis)* 1940 68

C) Autres méthodes vaccinales 72

a) *Clara Nigg et Landsteiner* 72

Kliger et Aschner 72

b) *Breinl* 72

c) *Goodpasture et dérivés* 72

d) *Zinsser, Fitz Patrick et Wei* 73

CHAPITRE IV

Les tests d'efficacité 75

1° *Expérimentation animale* 75

2° *Recherche de l'immunité* 75

Inoculation d'épreuve 75

Séro-protection du cobaye 75

Séro-protection cutanée locale 76

Weil Félix 78

Réaction de Weigl 78

3° *Enquêtes épidémiologiques* 79

— statistiques lors des grandes épidémies, vaccinations massives 79

— étude de petites collectivités vivant en milieu endémique 79

CHAPITRE V

Les résultats des principales méthodes 81

Vaccin à virus vivant 81

1° *Vaccin G. Blanc et Baltazard* 81

Première méthode 1934 81

Deuxième méthode 1938 84

2° *Vaccin Laigret et Nicolle* 85

Vaccin Laigret et Durand 86

Vaccin Laigret 86

3° *Vaccin d'H. Sparrow* 87

4° *Vaccin de Balteanu et Constantinesco* 88

5° *Procédé de Combiesco* 89

Vaccin à virus tué 89

1° *Vaccin de Weigl* 89

2° *Méthode de Chrzanowski et H. Mosing* 91

3° *Vaccin de Castaneda et Zinsser* 92

4° *Vaccins de P. Durand et P. Durand et P. Giroud* 93

Conclusions 95

Méthodes de vaccination a virus vivants et a virus morts 101

Avantages et inconvénients 101

Bibliographie 107

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !